



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

**SIGNIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS
FACTORES HISTOPATOLÓGICOS EN LA
SUPERVIVENCIA Y RECIDIVA DE LOS TUMORES
CARCINOIDES ATÍPICOS PULMONARES**

Eva María García Fontán

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2018





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Significación pronóstica de los factores histopatológicos en la supervivencia y recidiva de los tumores carcinoides atípicos pulmonares

Dña. Eva María García Fontán

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al
Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago, 07 de marzo de 2018

Fdo. Eva María García Fontán





AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Significación pronóstica de los factores histopatológicos de la supervivencia y recidiva de los tumores carcinoides atípicos pulmonares

D. Francisco Barreiro Morandeira, Profesor Investigador Ad Honorem de la Universidad de Santiago de Compostela.

D. Miguel Ángel Cañizares Carretero, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía de la Universidad de Santiago de Compostela.

INFORMA/N:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. Eva María García Fontán, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.

En Santiago, 07 de marzo de 2018

Fdo. Prof. Barreiro Morandeira

Fdo. Dr. Cañizares Carretero



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que con su apoyo han hecho posible este trabajo:

A mis directores de tesis, al Profesor Barreiro Morandeira, ejemplo de trabajo constante, por su gran labor y profesionalidad en el desarrollo de este estudio, su dedicación y compromiso. Al Dr. Cañizares, verdadero impulsor de esta tesis, por su dedicación, apoyo, correcciones, comentarios y sugerencias sin los cuales este trabajo no hubiese sido posible.

Al Profesor Folqué, Dr. Orusco, Dr. González Aragonese y Dr. Moreno que me llevaron de la mano en mis inicios en la Cirugía Torácica. De forma especial a Pablo, no sólo un compañero si no también amigo incondicional.

A Montse, por estar siempre ahí, por su apoyo, confianza, consejo. Sin ti hubiera sido muy difícil.

A mis padres, mis primeros ejemplos, por su capacidad de trabajo, abnegación, esfuerzo y por su confianza en mí.

A mis hijos, María, Lucía y Álvaro, por tantas horas de menos que a partir de ahora nunca serán de más.

A Kiko, por su generosidad sin límites. Por él y para él.



ÍNDICE

1 RESUMEN.....	1
2 INTRODUCCIÓN	5
2.1 Sistema neuroendocrino difuso: generalidades	5
2.2 Origen embriológico de las células neuroendocrinas o del sistema neuroendocrino	13
2.3 Recorrido histórico de los tumores neuroendocrinos pulmonares.	16
2.4 Clasificación de los tumores pulmonares neuroendocrinos.	20
2.4.1 Criterios clasificatorios	21
2.4.1.1 Carcinoide típico	21
2.4.1.2 Carcinoide atípico.....	21
2.4.1.3 Carcinoma neuroendocrino de célula grande	23
2.4.1.4 Carcinoma microcítico o de célula pequeña.....	25
2.4.2 Clasificaciones de los tumores pulmonares neuroendocrinos...	25
2.4.3 Grado tumoral y grado de diferenciación	31
2.5 Histopatología de los tumores neuroendocrinos pulmonares.....	38
2.5.1 Subtipos histológicos	38
2.5.1.1 Tumor carcinoide típico.	40
2.5.1.2 Tumor carcinoide atípico.....	43
2.5.2 Estudio anatómo-patológico intraoperatorio	44
2.5.3 Inmunohistoquímica	45
2.5.4 Inmunorreactividad frente a Ki-67: valor diagnóstico.....	47
2.5.5 Perfil molecular.....	53

2.5.6 Lesiones preinvasivas.....	55
2.5.6.1 Tumorlets	55
2.5.6.2 Hiperlasia difusa de células neuroendocrinas idiopática	57
2.6 Epidemiología de los tumores carcinoides pulmonares	61
2.7 Evaluación clínica de los tumores carcinoides pulmonares	64
2.7.1 Presentación clínica.....	64
2.7.2 Síndromes paraneoplásicos endocrinos.....	67
2.7.2.1 Síndrome carcinoide	67
2.7.2.2 Síndrome de Cushing.....	68
2.7.2.3 Otros	69
2.8 Diagnóstico de los tumores carcinoides pulmonares.....	69
2.8.1 Marcadores bioquímicos	69
2.8.2 Exploración endoscópica	70
2.8.3 Estudios de imagen	72
2.8.4 Evaluación funcional por imagen.....	79
2.8.4.1 Gammagrafía de receptores de somatostatina.....	79
2.8.4.2 Uso de tomografía por emisión de positrones (PET)...	81
2.9 Estadificación de los tumores neuroendocrinos pulmonares.....	87
2.10 Tratamiento de los tumores carcinoides pulmonares	90
2.10.1 Resección quirúrgica.....	90
2.10.2 Resecciones endobronquiales.....	92
2.10.3 Tratamiento adyuvante.....	93
2.10.3.1 Quimioterapia	93
2.10.3.2 Radioterapia.....	95
2.10.4 Tratamiento de las metástasis hepáticas.....	95
2.11 Pronóstico de los tumores carcinoides pulmonares	96
3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	103

4	PACIENTES Y MÉTODOS.....	107
5	RESULTADOS.....	113
5.1.	Estudio descriptivo.....	113
5.2	Estudio de supervivencia.....	117
5.3	Estudio de recurrencias	125
6	DISCUSIÓN	131
7	CONCLUSIONES.....	145
8	ANEXOS.....	147
8.1	Índice de figuras.....	149
8.2	Índice de tablas.....	153
8.3	Índice de abreviaturas	155
8.4	Informe del comité científico y de investigación de SEPAR.....	159
8.5	Certificado del grupo multicéntrico EMETNE	161
9	BIBLIOGRAFÍA.....	163



1 RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

Los carcinoides atípicos pulmonares son una neoplasia neuroendocrina de grado intermedio y escasa frecuencia que se encuadran en un espectro que abarca desde el tumor carcinoide típico hasta el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña. Durante tiempo, su comportamiento ha sido infravalorado. Los descriptores TNM, junto con el tipo de resección quirúrgica practicada, son los factores más directamente relacionados con el pronóstico de estos enfermos. No obstante, existen otros parámetros histológicos, como puede ser el número de mitosis, la existencia de necrosis coagulativa o la expresión de la proteína Ki-67, que podrían suponer nuevos factores que permitan identificar a aquellos pacientes con comportamientos más agresivos.

El objetivo de esta tesis doctoral es el análisis de las características clínicas del tumor carcinoide atípico del pulmón, así como la importancia de los diferentes factores histopatológicos en el pronóstico de estos pacientes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

El Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Neuroendocrinos del Pulmón (EMETNE) es un grupo cooperativo multicéntrico creado en enero de 1998 bajo el auspicio de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) con el fin de analizar el comportamiento de los tumores pulmonares de estirpe

neuroendocrina: carcinoides típicos, carcinoides atípicos, carcinomas neuroendocrinos de células grandes y carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas. A fecha de junio de 2016, el número total de casos recogidos asciende a 1595, de los cuales 185 corresponden a carcinoides atípicos. Los criterios de inclusión en el estudio han sido la presencia de características histológicas de tumor carcinoide atípico según los criterios de Travis de 1998 y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1999 y 2004; la resección completa de la tumoración, considerándose criterio de exclusión la resección incompleta o la cirugía exploradora; los casos introducidos de forma prospectiva a partir de 1998 y un seguimiento mínimo de los pacientes de dos años. Se incluyeron para su análisis un total de 153 pacientes, siendo excluidos los correspondientes al periodo retrospectivo.

3. RESULTADOS

Los carcinoides atípicos pulmonares representan el 11,6% de todos los tumores carcinoides registrados en el grupo cooperativo multicéntrico EMETNE. La distribución por sexos no mostró un claro predominio por ninguno correspondiendo el 52,3% de los casos a varones (n=80). La media de la edad de los pacientes analizados fue de 54,36 años (DT 14,805).

En el momento del diagnóstico, el 57,5% de los pacientes presentaban clínica, siendo el síntoma de presentación más frecuente la tos (51,1%). Al analizar la localización tumoral, el 54,2% correspondía a tumores de localización central y en cuanto a la lateralidad, el 59,1% se localizaban en el hemitórax derecho, con más frecuencia en lóbulo medio y lóbulo inferior derecho. Con respecto a las técnicas quirúrgicas realizadas, en el 10,5% de los casos se practicó algún tipo de resección no anatómica, en el resto de casos se realizaron resecciones regladas asociando algún procedimiento broncoplástico en el 4,7% de los casos. En cuanto a la estadificación, el 31,4% de los casos tenían afectación ganglionar al diagnóstico.

La supervivencia global en la serie fue del 95,8% a 2 años y del 88,9% a 5 años. En el estudio univariante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las supervivencias para cada una de las categorías del factor T de la clasificación TNM ($p=0,005$), para el factor N ($p=0,040$) y en relación con el factor M ($p=0,001$). Por otra parte, al estudiar la relación entre el índice mitótico y la supervivencia presentada, también encontramos que aquellos pacientes con tumores cuyo índice mitótico era mayor que la media (índice mitótico mayor de 5) presentaban supervivencias menores aunque sin significación estadística ($p=0,16$). Con respecto a la cuantificación del índice de proliferación determinado por la expresión de Ki-67, se encontraron diferencias en la supervivencia entre aquellos pacientes que presentaban un Ki-67 por encima de la media (mayor de 10%) y por debajo de la media, aunque sin significación estadística (148 meses frente a 164; $p=0,139$). Al realizar el estudio multivariante, el descriptor N, el descriptor M y el índice mitótico se comportaron como factores pronósticos independientes en relación con la supervivencia de estos enfermos.

El tiempo medio libre de enfermedad en la serie fue de 163,35 meses. Del total de pacientes que presentaron algún tipo de recidiva ($n=25$, 16,3%), en 3 casos (2%) se trató de una recidiva locorregional, en 21 a distancia (14,3%) y en 2 de ambos tipos (1,4%). Al realizar el estudio univariante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de enfermedad en función del status ganglionar ($p=0,024$). Los pacientes sometidos a una resección sublobar presentaron con mayor frecuencia una recidiva locorregional, 13,3% ($n=2$), frente a los que se sometieron a una resección reglada que fue del 2,4% ($n=3$) con diferencias estadísticamente significativas en el intervalo libre de enfermedad entre ambos grupos ($p=0,04$). No se encontró esta asociación en relación con el desarrollo de metástasis a distancia. En el estudio multivariante, sólo el status N se comportó como un factor pronóstico independiente en relación con el desarrollo de recurrencia a cualquier nivel en los tumores carcinoides atípicos.

4. CONCLUSIONES

Los tumores carcinoides atípicos tienen un comportamiento biológico intermedio ya que más del 30% de los pacientes presentan afectación ganglionar hiliomediastínica al diagnóstico y la supervivencia a 5 años fue de 88,9%. La afectación ganglionar, el desarrollo de metástasis a distancia y el índice mitótico más que la determinación de Ki-67, se mostraron como factores pronósticos independientes en relación con la supervivencia de estos enfermos. Aunque la realización de resecciones sublobares se relaciona con la aparición de recidivas locorregionales, es la afectación ganglionar el único factor pronóstico independiente en la aparición de recidivas locorregionales y a distancia, por lo que se considera mandatoria la realización de una correcta estadificación del paciente así como su estimación pronóstica, de cara a planificar los tratamientos más adecuados. Dada la falta de significación estadística al valorar la influencia pronóstica de la determinación de Ki-67 en la supervivencia de estos pacientes, deberíamos considerar una línea de trabajo que incluya ambos subtipos de carcinoides con el fin de aumentar la potencia y conseguir un valor discriminativo al incluir tumores con agresividad biológica diferente.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO: GENERALIDADES

Los tumores neuroendocrinos se originan a partir de las células que componen el sistema neuroendocrino difuso. Estas células se disponen aisladas entre las células de los diferentes órganos donde se encuentran y se caracterizan porque producen neuropéptidos, neuromoduladores y/o neurotransmisores, contenidos en gránulos de secreción en su citoplasma, pero a diferencia de las células nerviosas, carecen de axones y conexiones sinápticas. Actualmente se define a estas células por sus características funcionales y estructurales:

- Producen aminas o péptidos con actividad de tipo hormonal, neurotransmisor o ambas.
- Poseen estructuras similares a las vesículas sinápticas o gránulos de tipo neurosecretor.
- Los productos de las células se liberan por granulación y exocitosis en respuesta a estímulos externos ejerciendo un efecto paracrino y autocrino en las células vecinas.

Las células del sistema neuroendocrino difuso se encuentran distribuidas de forma difusa en el tracto gastrointestinal, páncreas, vía biliar, aparato respiratorio, tracto urogenital, timo, tiroides (células C) y en la piel¹. Este sistema cuenta con 13 tipos de células neuroendocrinas diferentes que secretan al menos 33 péptidos y aminas biológicas.

La célula neuroendocrina fue descrita por primera vez como tal en 1897 por Nikolai Kultschitsky (1856-1925), profesor de Histología en la Universidad de Kharkov (Rusia), en su artículo ' Zur Frage la über

den Bau des Darmkanals' ^{2, 3}. En este trabajo advirtió la polaridad diferente que estas células, aisladas a nivel de las criptas de Lieberkuhn, expresaban cuando las comparábamos con células de la misma mucosa adyacente, poniendo en evidencia que los productos de secreción no se liberaban a la luz intestinal sino más bien hacia la membrana basal de la mucosa y posiblemente en la luz vascular.

Sin embargo, aunque estas células fueron identificadas ya en 1897, no fue hasta 1953 cuando el austríaco Fred Lembeck⁴ estableció que estas células eran activas desde el punto de vista bioquímico y sintetizaban y secretaban serotonina, una potente amina bioactiva. La serotonina ya había sido aislada previamente por Maurice Rapport⁵ en 1948 y cuatro años más tarde Vittorio Erspamer y Biagio Asero⁶ la identificaron en tejidos del pulpo común (*Octopus vulgaris*) y la rana pintada (*Discoglossus pictus*) llegando a la conclusión de que se trata del mensajero químico específico del sistema neuroendocrino. Estas células, que fueron reconocidas por separado por varios investigadores, fueron denominadas células enterocromafines, células argentafines, células claras, células enteroendocrinas, y células Kultschitsky, el término último honrando al individuo que las había estudiado en mayor detalle.

En 1902 Bayliss y Starling⁷ ofrecieron la primera evidencia científica de que el intestino era un órgano endocrino mediante la identificación de la secreción de mensajeros químicos de la mucosa duodenal (secretina). En 1914 André Gosset y Pierre Masson⁸ describieron la tinción de estas células mediante técnicas argentafines y esbozaron la existencia de un sistema neuroendocrino difuso.

Freyrter en 1938 describe en una monografía el concepto de “órgano epitelial difuso” asumiendo que las células claras del tracto gastrointestinal tenían una función endocrina⁹. En este trabajo pionero se sugería que estas células claras ejercían su influencia en células de la vecindad más que en células a distancia a través de la circulación sistémica, tal como realizaban otros órganos endocrinos. Propuso el término *paracrino* para describir este mecanismo de acción.

El concepto del sistema neuroendocrino difuso se fue modificando progresivamente. En 1966 Anthony G. Pearse¹⁰ propone que las células neuroendocrinas están vinculadas por un grupo de características citoquímicas, en particular, la captación de 5-hidroxitriptófano y su descarboxilación para formar 5-hidroxitriptamina. En 1968 todas estas células productoras de hormonas y péptidos se denominaron células del sistema APUD por su capacidad de captación y descarboxilación de aminas (amine precursor uptake and decarboxilation)¹¹.

En el aparato respiratorio, las células neuroendocrinas fueron descritas por primera vez en el pulmón en 1949 por Fröelich, que las relacionó con las células claras del epitelio del tracto gastrointestinal. Además especuló que estas células poseían una función quimiorreceptora y neurosecretora¹². También describió la presencia de agregados de células claras que se localizaban estratégicamente en la bifurcación de los bronquiolos y que denominó “*Koetchen*”¹³. En 1972 Lauweryns y Peuskens¹⁴ añadieron a la contribución previa el descubrimiento de agregados de células claras en pulmones de neonatos a los que denominaron cuerpos neuroepiteliales.

El sistema neuroendocrino pulmonar filogenéticamente es muy antiguo ya que se origina en los precursores de los vertebrados, los peces crossopterigios del período Devoniano¹⁵.

Durante el desarrollo pulmonar, las células neuroendocrinas son el primer tipo celular en formarse y diferenciarse dentro del epitelio primitivo, aumentando en número tras el crecimiento hasta alcanzar su pico en el período perinatal.

El sistema neuroendocrino difuso pulmonar está compuesto por dos tipos de células neuroendocrinas con fenotipos similares:

- Células neuroendocrinas aisladas (solitary pulmonary neuroendocrine cell, PNEC) que aparecen dispersas por todo el tracto respiratorio, desde la tráquea hasta el bronquiolo terminal.
- Células neuroendocrinas que aparecen agrupadas en cuerpos neuroepiteliales. Estos últimos suelen estar

formados por un número reducido de células neuroendocrinas, de 4 a 10 células, localizados debajo de la membrana basal sólo en las vías aéreas intrapulmonares^{16, 17, 18}.

Las células neuroendocrinas producen y segregan una serie de péptidos activos, la mayor parte de ellos amidados en su extremo carboxi-terminal. Algunos ejemplos de estos péptidos son: el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)¹⁹, el péptido liberador de gastrina (GRP)²⁰, la calcitonina, etc. Estas células también producen y liberan aminas activas como la serotonina. La mayor parte de las células neuroendocrinas pulmonares son argirófilas (Figura 1) y positivas para técnicas inmunocitoquímicas frente a las hormonas peptídicas citadas y otros marcadores generales para células neuroendocrinas, como sinaptofisina, cromogranina, enolasa neuronal específica, moléculas de adhesión neuronal (N-CAM), etc^{21,22} (Figuras 2, 3 y 4).

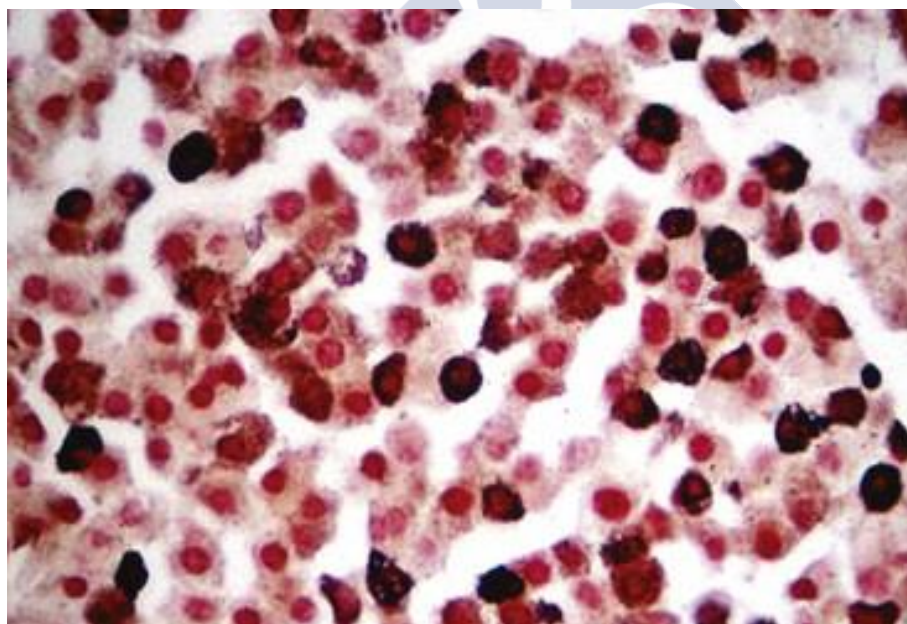


Figura 1: Reactividad argirófila de un tumor neuroendocrino pulmonar.

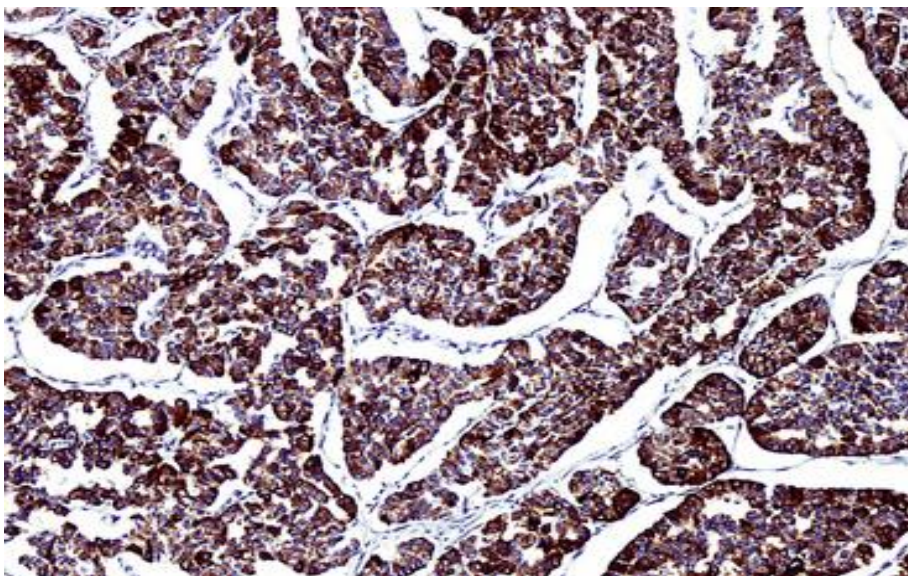


Figura 2: Inmunorreactividad para cromogranina A de un tumor neuroendocrino pulmonar.

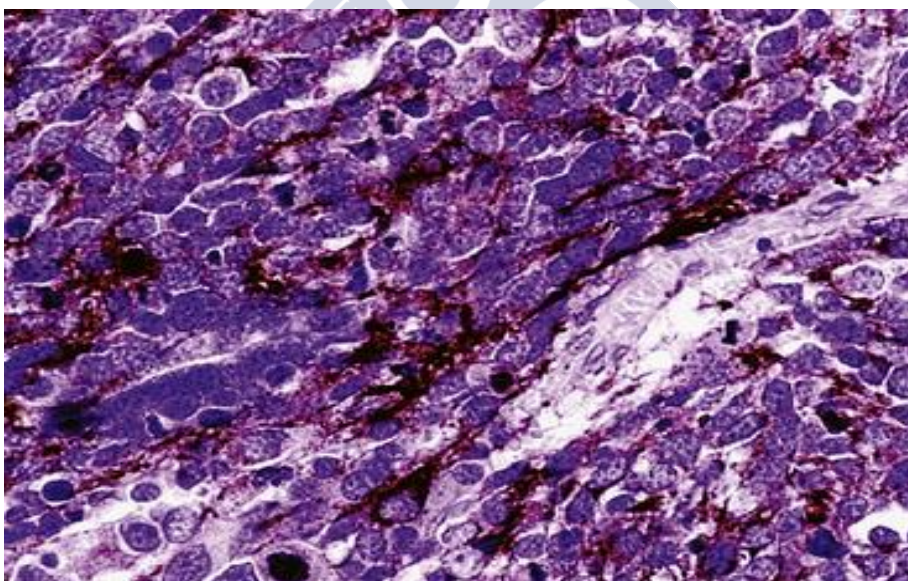


Figura 3: Inmunorreactividad para sinaptofisina de un tumor neuroendocrino pulmonar.

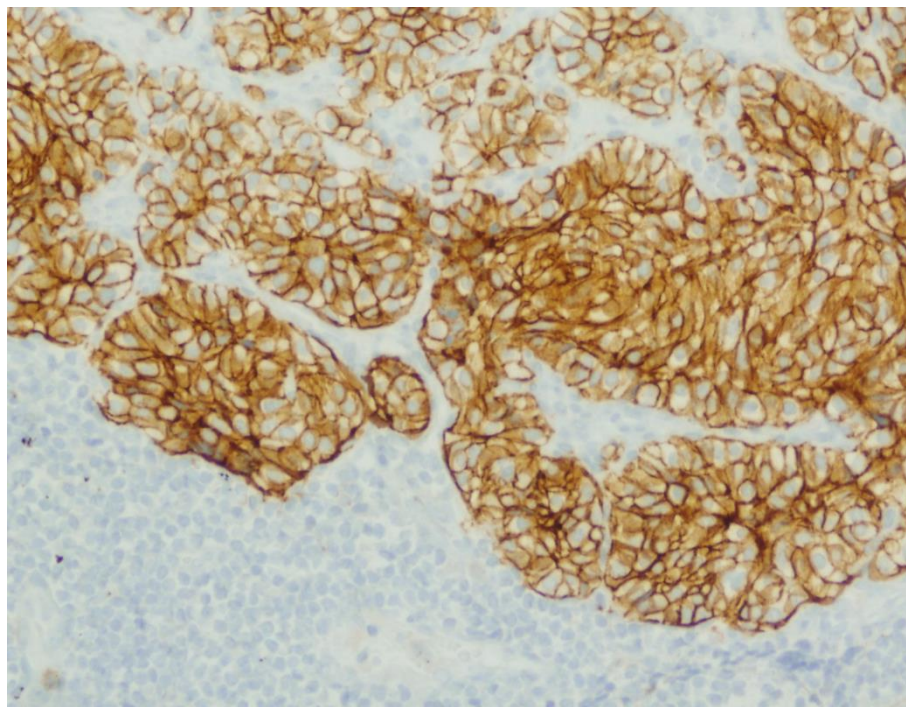


Figura 4: Inmunorreactividad para CD56 de un tumor neuroendocrino pulmonar.

También conocidas como células de Kulchitsky en el aparato respiratorio, las células neuroendocrinas se distribuyen de manera difusa en el árbol respiratorio a razón de 1 por 2500 células epiteliales. Son mucho más numerosas en el feto y en el neonato que en el adulto²². Estudios realizados en pulmones de conejos han demostrado la presencia de estas células en el epitelio de los bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alveolos²¹. Las células neuroendocrinas son de morfología cilíndrica, no poseen cilios y se localizan individualmente en las porciones basales del epitelio. Tienen un citoplasma claro o débilmente eosinófilo, núcleo ovoide finamente granular de cromatina homogénea y ocasionalmente un pequeño nucleolo.

Ultraestructuralmente se definen por la presencia en su citoplasma de gránulos electrodensos de naturaleza neurosecretora, que poseen un centro más oscuro rodeado de un halo claro y que

miden entre 1400 y 1500 Å de diámetro²¹. El citoplasma además contiene gránulos de lipofucsina, filamentos gruesos agrupados y microtúbulos. Se observan además expansiones citoplasmáticas a modo de pseudópodos que a veces contienen gránulos neurosecretores y vesículas de pinocitosis (Figura 5). Las células neuroendocrinas no son las únicas que pueden mostrar este aspecto al microscopio electrónico, pero sí son las únicas que además de ello reaccionan con tinciones argirófilas y con marcadores neuroendocrinos inmunohistoquímicos.

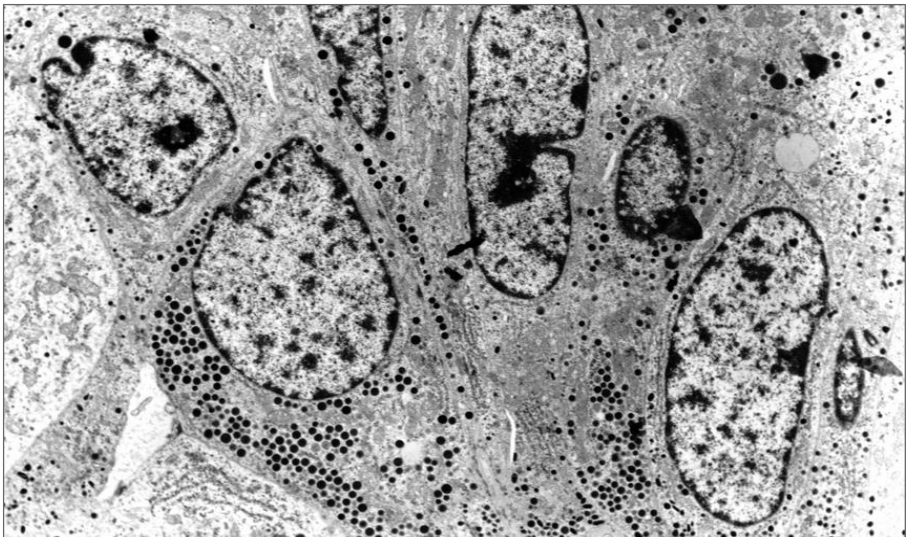


Figura 5: Imagen de microscopía electrónica de un tumor carcinoide. Podemos objetivar gran cantidad de gránulos neuroendocrinos, de morfología homogénea y distribución difusa dentro del citoplasma de la misma célula y entre células del mismo tumor.

La función precisa de las células neuroendocrinas pulmonares permanece sin definir totalmente. Actualmente se cree que estas células, tanto las aisladas como los cuerpos neuroepiteliales, ejercen varias funciones:

- Juegan un papel importante en el desarrollo y el crecimiento intrauterino y postnatal de los pulmones

mediado por la serotonina y otros péptidos como la bombesina y la calcitonina con propiedades de factor de crecimiento-like²³. También son necesarias en el momento de la iniciación de la respiración en neonatos²⁴.

- Modulan la proliferación de las células del epitelio pulmonar de manera autocrina/paracrina a través de los péptidos y las aminas que secretan, e intervienen en la regeneración del epitelio bronquiolar tras una lesión aguda. Así se ha observado una sobreexpresión de estas células en pacientes con displasia pulmonar, fibrosis quística o ventilación mecánica prolongada²⁵.
- Existe relación entre las células neuroendocrinas pulmonares y el sistema inmune, así algunas de las sustancias segregadas por las células neuroendocrinas son quimiotácticas para macrófagos alveolares, células cebadas, neutrófilos y eosinófilos.
- Actúan como quimiorreceptores de los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en el aire. Segregan a la circulación pulmonar moduladores que pueden regular el tono vascular y del músculo liso en las vías aéreas induciendo vasoconstricción local y disminución del flujo sanguíneo en áreas poco ventiladas del pulmón, derivandose así la perfusión del pulmón a zonas bien ventiladas²⁶. En este sentido, constituyen el paralelo en el sistema respiratorio de los cuerpos carotídeos en el sistema circulatorio (Figura 6).

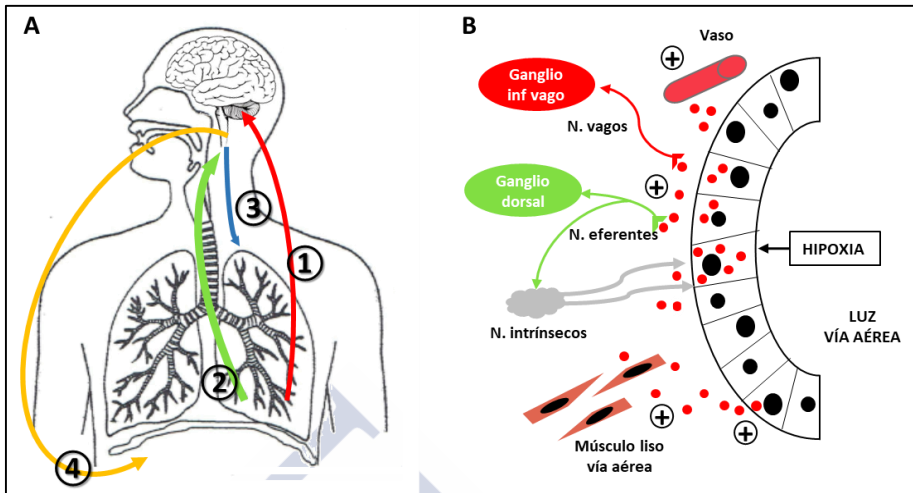


Figura 6: Representación esquemática de los cuerpos neuroepiteliales como sensores de la vía aérea.

- A. La regulación neural iniciada por los cuerpos neuroepiteliales modula los procesos homeostáticos pulmonares incluyendo el tono de la vía aérea, circulación pulmonar y control de la respiración. ¹ Las fibras aferentes vagales pulmonares llevan información al tronco cerebral y ² las fibras aferentes del ganglio dorsal se comunican con la médula. ³ La respuesta refleja se transmite al pulmón a través del sistema nervioso simpático y parasimpático, y ⁴ al diafragma a través del nervio frénico.
- B. Diagrama esquemático que demuestra el mecanismo de degranulación de los cuerpos neuroepiteliales inducidos por la hipoxia. Las vesículas liberadas contienen gran cantidad de péptidos (serotonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, bombesina, calcitonina, encefalina, somatostatina) que activan las neuronas aferentes vagales y del ganglio dorsal así como las células adyacentes epiteliales, vasculares y de músculo liso. El ganglio dorsal activa neuronas eferentes intrínsecas que retroalimentan a los cuerpos neuroepiteliales. Las células neuroendocrinas aisladas ejercen una función paracrina en las células adyacentes.

2.2 ORIGEN EMBRIOLÓGICO DE LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS O DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO

Pearse introdujo el concepto de la presencia de células del sistema APUD en numerosos órganos, con un origen común en la cresta neural²⁷, basándose en sus características citoquímicas y

ultraestructurales y en estudios de su posible migración desde la cresta neural en fetos en distintos estadios del desarrollo²⁸. Éste ha sido históricamente un apartado controvertido que adquirió gran importancia tras el trabajo de Pearse y Polak². Estos investigadores postularon la existencia de una vía común bioquímica en estas células que consistía en la captación y decarboxilación de precursores de aminas y las designaron por acrónimo APUD^{11, 28}. Ellos introdujeron el concepto del origen común embriológico de estas células en la cresta neural, una estructura neural transitoria única en los vertebrados localizada a ambos lados de la placa neural. La cresta neural, descrita por primera vez por Wilhelm His en 1868 y llamada como tal por Arthur Milnes en 1879, está compuesta por una población de células pluripotenciales que en el curso del desarrollo normal embrionario emigra dando lugar a muchos derivados divergentes, incluyendo neuronas y glia de los sistemas sensoriales, simpáticos y entéricos, melanocitos, las células cromafines de la médula suprarrenal y células C tiroideas entre otras²⁹. Pearse y Polak² basaron su teoría del origen en la cresta neural de las células endocrinas de la vía digestiva en gran parte sobre observaciones sacadas del uso de fluorescencia inducida por formaldehído (la técnica 'APUD-FIF'), un método sumamente sensible que, sin embargo, es de interpretación muy difícil por lo que la identidad de las células positivas es problemática.

Técnicas más sofisticadas desarrolladas por otros investigadores proporcionaron resultados que ofrecieron serias dudas sobre el origen de estas células en la cresta neural. Pictet³⁰ usó un modelo animal. Los autores extrajeron el ectodermo de ratas embrionarias antes de la formación de la cresta neural, cultivaron el mesodermo durante 11 días, y encontraron que en todos los casos en los que el páncreas se había desarrollado, se detectaba insulina. Los autores razonablemente concluyeron que estos resultados eliminaban la posibilidad de un origen en la cresta neural.

El embriólogo francés Nicolle LeDouarin desarrolló un modelo muy ingenioso que aplicó al estudio de esta cuestión². Consistía en la creación de quimeras de pollo y codorniz sustituyendo los segmentos de cresta neural de embriones de pollo con los segmentos isotópicos e

isócronos de la cresta neural de embriones de codorniz. Después siguieron la migración de estos segmentos en los animales quiméricos, aprovechando el hecho de que las células de codorniz son fácilmente identificadas en la tinción de Feulgen debido a la presencia dentro de su núcleo de un grupo grande globular de heterocromatina que parece un nucleolo. LeDouarin y sus colegas confirmaron que las células ganglionares del plexo submucoso y mientérico del tracto gastrointestinal, melanocitos, y las células C del tiroides tenían verdaderamente su origen en la cresta neural, ya que todos ellos expresaban el grupo de heterocromatina típico de las células de codorniz. En cambio, las células endocrinas del sistema gastrointestinal difuso carecían de este marcador, indicando una falta de participación de la cresta neural de la codorniz en su génesis e indirectamente favoreciendo un origen local endodérmico igual que el resto de componentes de la mucosa intestinal³¹.

Una observación en apoyo de este esquema alternativo es la existencia de células que combinan los rasgos de células endocrinas y exocrinas (manifestado, por ejemplo, por la presencia combinada de mucina citoplasmática y gránulos neurosecretores), un hecho que sería muy difícil de racionalizar dentro del marco de la teoría del origen en la cresta neural. Una observación análoga cuando hablamos de neoplasias es la presencia de tumores malignos que combinan rasgos endocrinos y exocrinos, como adenocarcinoma-carcinoma neuroendocrino de célula pequeña, y carcinomas mixtos folicular-medular y papilar-medular de la glándula tiroides³².

Independientemente de que el origen último de las células neuroendocrinas pueda ser probado, no hay ninguna duda de que su fenotipo tiene rasgos claramente neurales, incluyendo la expresión de marcadores³³. Desde luego, sabemos que un fenotipo común no necesariamente significa una histogénesis común. Además, estos rasgos “neural-like” no se distribuyen uniformemente en todas partes del sistema endocrino difuso. Hay en cambio 'un gradiente' de características neurales-epiteliales, que se relaciona con la topografía y que generalmente es ignorado. Así, las células neuroendocrinas localizadas en la laringe, el pulmón, timo, y la glándula tiroides

(células C) son las más “neurales” del sistema, un rasgo que se hace obvio en los tumores correspondientes². A microscopia electrónica se observa una gran profusión de neurotúbulos y prolongaciones dendríticas que contienen vesículas sinápticas. A la inversa, las células neuroendocrinas de la vía digestiva y sus tumores carecen casi siempre de estos rasgos (o los exponen de una manera muy abortiva) y muestran en cambio características pseudoepiteliales. En ninguna parte es este hecho más obvio que en el páncreas, donde las células neuroendocrinas se separan de las colindantes formando miniglándulas endocrinas conocidas como los islotes de Langerhans. Parece que cuanto más especializada está la célula en lo concerniente a su papel endocrino, más epitelial se convierte.

2.3 RECORRIDO HISTÓRICO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS PULMONARES.

El artículo publicado por R. Laennec (1781-1821)¹⁵ de una masa intrabronquial en 1831, probablemente representa la primera descripción escrita de un tumor carcinoide broncopulmonar. La definió como “un tubérculo crudo amarillo”.

Aunque la descripción inicial del tumor carcinoide fue atribuida a Siegfried Oberndorfer³⁴, debería únicamente atribuírsele el honor de acuñar el término. En el artículo original de 1907 literalmente comenta: “...los carcinoides son ciertamente más frecuentes de lo que asumimos por las referencias que existen en la literatura...ciertamente no son tan raros....Yo estoy convencido de que si les prestamos más atención en el futuro, su frecuencia se incrementará rápidamente”. Estas observaciones se han convertido en realidad en la actualidad.

Oberndorfer reconoció la diferencia entre un tumor cancerígeno de la unión ileo-cecal y un grupo de lesiones ileales de comportamiento benigno. Presentó sus observaciones acerca de este tipo de tumores en el Congreso de la Sociedad Alemana de Patología en Dresde en 1907 y en diciembre de ese mismo año publicó el artículo titulado “*Karzinoid Tumoren des Dünndarms*” (*Tumores carcinoides del intestino delgado*) en la revista Frankfurt Journal of

Pathology³⁴. Este artículo fue el primero en describir las características de este tumor al que previamente se habían referido como carcinoma benigno. El artículo documentaba 6 casos similares de tumores múltiples de pequeño tamaño a nivel ileal.

Aunque su apariencia histológica era similar al de una neoplasia, las características clínicas sugerían otra dirección y los tumores no presentaban un rápido crecimiento, sus bordes eran bien definidos y circunscritos y en apariencia no metastatizaban. Dada la concepción clásica de los carcinomas, estas lesiones parecían no encajar en el comportamiento de los mismos por lo que Oberndorfer utilizó el término *Karzinoide*.

El reconocimiento de los tumores carcinoides como tumores relacionados con el sistema endocrino fue realizado por Gosset y Masson en 1914³⁵. En el trabajo original, escrito por Gosset en 1914, se refiere expresamente al apéndice, pero pronto se hizo obvio que las observaciones realizadas también eran aplicables a otras partes del tracto gastrointestinal. El hecho de que titulara su trabajo como “Los tumores endocrinos del apéndice” dejaba poca duda en cuanto a sus opiniones sobre la naturaleza de los tumores carcinoides de Oberndorfer.

Algunos años más tarde, Oberndorfer, en 1929, tras estudiar y revisar varios casos incluyó la posibilidad de que alguno de estos tumores tuviera potencial metastásico¹².

Previamente en el siglo XIX un grupo de médicos habían publicado casos de naturaleza similar. En 1895, Albrecht Notthafft describió 3 tumores de características similares en yeyuno hallados de forma incidental en una autopsia, con crecimiento a nivel de la submucosa y que histológicamente no eran verdaderos carcinomas, los denominó “carcinomas benignos”¹². Anteriormente a esta observación, Theodor Langhans (1839-1915) en 1867¹², Otto Lubarsch (1860-1933) en 1888¹² y William B. Ramson (1860-1909) en 1890¹² publicaron hallazgos similares.

Langhans fue el primero en describir la histología de un tumor carcinoide identificado en la autopsia de una mujer de 50 años que

había muerto a causa de una tuberculosis. Describió una lesión submucosa firme, redondeada, que se proyectaba en la luz del intestino delgado con unos bordes perfectamente definidos y sin invasión¹². Ramson, en el número de noviembre de 1890 de *The Lancet*¹², presentó el caso de una mujer de 50 años con diarrea severa y episodios de sibilancias en relación con la ingesta. Fue la primera referencia escrita al síndrome carcinoide. A su muerte, la autopsia revelaba la presencia de múltiples nódulos ileales y lesiones hepáticas extensas.

En 1931 Schulte¹², patólogo alemán, fue el primero en describir un cuadro clínico que incluía edema, sudoración, rubor y diarrea y lo denominó síndrome carcinoide. También describió en su publicación la presencia de engrosamiento de la válvula tricúspide representando la primera documentación de la enfermedad cardíaca carcinoide.

Al mismo tiempo que el conocimiento de estos tumores iba aumentando en el tracto gastrointestinal, aparecían tumores de características similares en el aparato respiratorio, sobre todo aquellos localizados a nivel de la pared bronquial que fueron denominados adenomas bronquiales. El adenoma bronquial se reconoció inicialmente en la autopsia de una mujer que presentaba tos crónica y hemoptisis por Muller en 1882¹³; sin embargo, fue Heine en 1927 quien documentó la primera serie de estos tumores¹³. En 1930, Kramer¹³ se convirtió en el primero en realizar un diagnóstico clínico de esta entidad, indicando que tenía un crecimiento lento en general pero que podía presentar cambios malignos. Esto chocaba con la concepción previa de la naturaleza benigna de los adenomas bronquiales, tumores de la mucosa bronquial bien circunscritos, localizados generalmente en bronquios proximales y sustancialmente diferentes en virtud a la tasa de crecimiento, localización y potencial maligno del carcinoma broncogénico.

En 1931 Geipel, un patólogo alemán más conocido por describir los cuerpos de Aschoff-Geipel, identificables en la microscopia óptica de los granulomas miocárdicos secundarios a fiebre reumática, describió unas lesiones bronquiales diferentes de los carcinomas que

denominó *Basalzellkrebs*³⁶. Sin embargo, fue Hamperl¹³ en 1937 el primero en reconocer la verdadera naturaleza de estos tumores como carcinoides. No obstante, consideraba erróneamente que, a diferencia de los carcinoides gastrointestinales, no contenían células argentafines. En 1946, Holley corrigió esta apreciación que más tarde fue corroborada por Feyrter¹³ en 1959 y Azzopardi en 1960³⁷.

La distinción entre tumor carcinóide típico y atípico fue descrita por primera vez por Engelbreth-Holm en 1944³⁸, aunque los criterios histológicos de estos subtipos no fueron establecidos hasta más tarde por Arrigoni. En 1972 este último autor reconoce que, aunque los carcinoides generalmente tienen buen pronóstico, algunos tienen capacidad de producir metástasis y conducir a la muerte del paciente. Con el fin de determinar los factores histológicos predictivos de un comportamiento más agresivo, lleva a cabo un estudio patológico identificando una serie de características que permitían seleccionar estos carcinoides con peor pronóstico a los que denominó atípicos³⁹:

- Aumento en el número de mitosis.
- Pleomorfismo celular o irregularidad en el núcleo con nucleolo prominente y aumento en el ratio núcleo/citoplasma.
- Áreas de aumento de la celularidad con desorganización de la arquitectura.

En 1963 Williams y Sandler⁴⁰ clasificaron los tumores carcinoides de acuerdo a su origen embriológico como:

- Tumores derivados de intestino anterior:
 - Tracto respiratorio.
 - Estómago.
 - Duodeno
 - Sistema biliar.
 - Páncreas.
- Tumores derivados de intestino medio:
 - Intestino delgado.
 - Apéndice.
 - Ciego.

- Colon proximal.
- Tumores derivados de intestino posterior:
 - Colon distal.
 - Recto.

Esta clasificación fue la primera en enfatizar las diferencias clinicopatológicas entre los diferentes grupos tumorales.

2.4 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PULMONARES NEUROENDOCRINOS.

El término de neoplasia neuroendocrina engloba a todo el espectro de tumores caracterizado por una morfología y diferenciación neuroendocrina determinada por las características patológicas, ultraestructurales, inmunohistoquímicas y moleculares. La vigente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2015⁴¹ es eminentemente patológica, se basa en el estudio de Travis publicado en 1998⁴² y engloba cuatro tipos tumorales:

- Carcinoide típico.
- Carcinoide atípico.
- Carcinoma neuroendocrino de célula grande.
- Carcinoma microcítico o de célula pequeña.

El principio básico de clasificación en cuatro grupos es la expresión individual de las características morfológicas neuroendocrinas: patrón de crecimiento organoide o trabecular, células en empalizada alrededor de nidos tumorales y formación de estructuras en roseta¹⁵. La presencia de estos parámetros arquitecturales y de morfología celular se combinan con la presencia de necrosis y el recuento del número de mitosis en 10 campos de gran aumento (cga) o 2 mm² de área viable de tumor. Criterios adicionales incluyen la demostración de positividad para marcadores inmunohistoquímicos, sobre todo la sinaptofisina y la cromogranina A. Es importante tener en cuenta que estos cuatro tipos tumorales son diferentes de otras estirpes que presentan áreas de diferenciación neuroendocrina.

2.4.1 Criterios clasificatorios

Los criterios clasificatorios de cada subtipo incluyen:

2.4.1.1 Carcinoide típico: se define como un tumor $\geq 0,5$ cm con morfología neuroendocrina que presenta menos de 2 mitosis/10 cga o 2 mm^2 de área viable de tumor y ausencia de necrosis (Figura 7). Las lesiones de estas características menores de 0,5 cm se denominan tumorlets⁴¹ (Figura 8).

2.4.1.2 Carcinoide atípico: tumores con morfología neuroendocrina que presentan mitosis 2-10/10 cga o 2 mm^2 de área viable de tumor y presencia de necrosis de forma focal y puntiforme. La presencia de polimorfismo, invasión vascular y aumento de celularidad no sirven para realizar el diagnóstico diferencial entre carcinoide típico y atípico⁴³ (Figura 9).

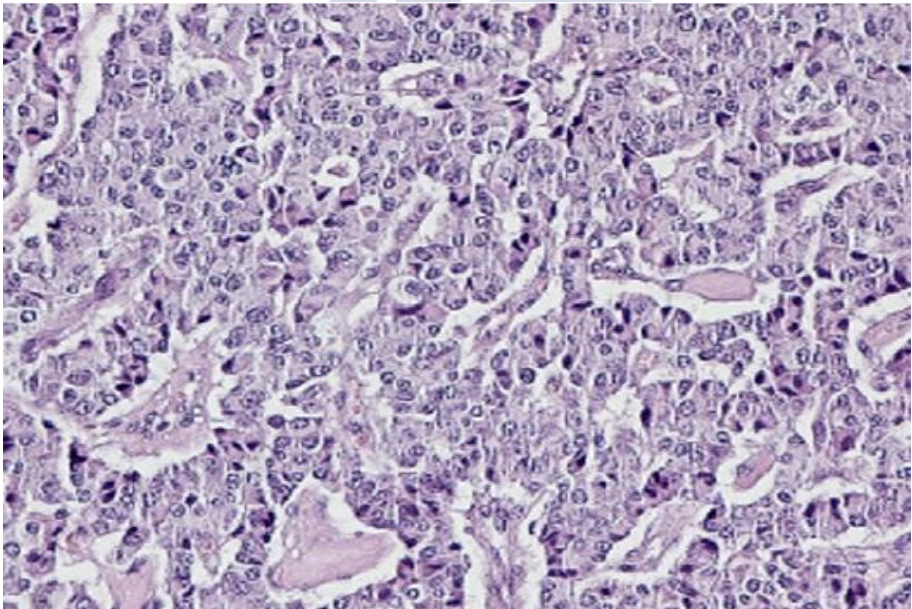


Figura 7: Imagen microscopía óptica (M.O.). Carcinoide típico.

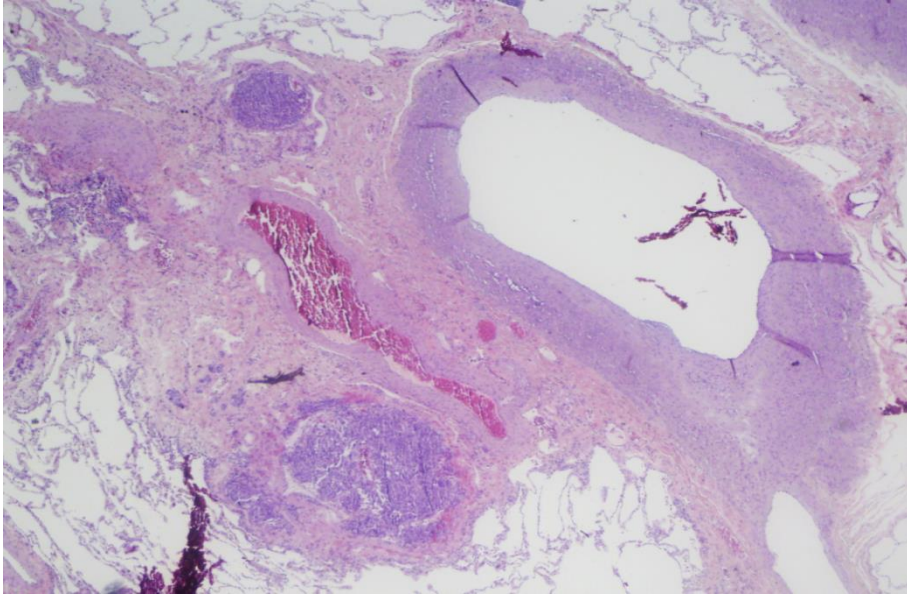
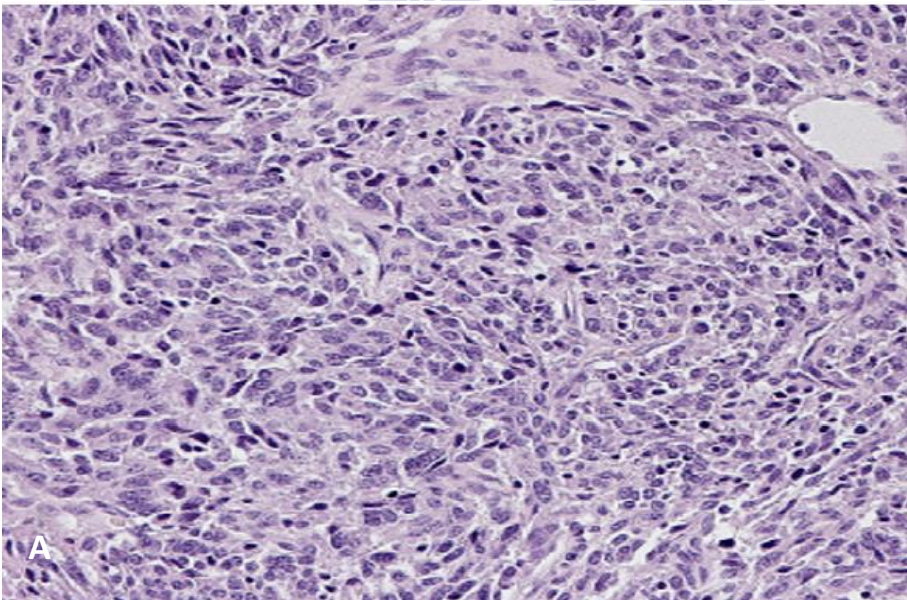


Figura 8: Imagen M.O. Tumorlet peribronquiolar



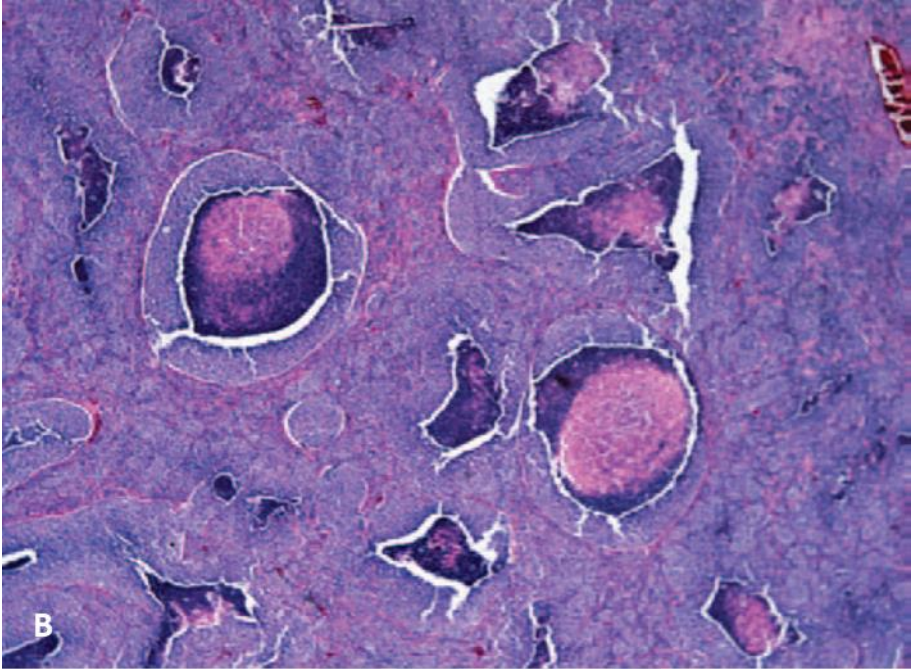


Figura 9: Imagen M.O. Carcinoide atípico (A) con dos focos de necrosis (B).

2.4.1.3 Carcinoma neuroendocrino de célula grande: los criterios diagnósticos incluyen:

- Morfología neuroendocrina en su patrón arquitectural.
- Índice mitótico alto con > 10 mitosis/10 cga o 2 mm^2 de área viable de tumor (media de 60-80).
- Presencia de necrosis de forma amplia (Figura 10).
- Características citológicas de célula no-pequeña: tamaño celular grande, ratio núcleo/citoplasma bajo, presencia de nucleolo o cromatina dispersa.
- Positividad de al menos un marcador neuroendocrino mediante inmunohistoquímica: cromogranina, sinaptofisina o CD56⁴¹.

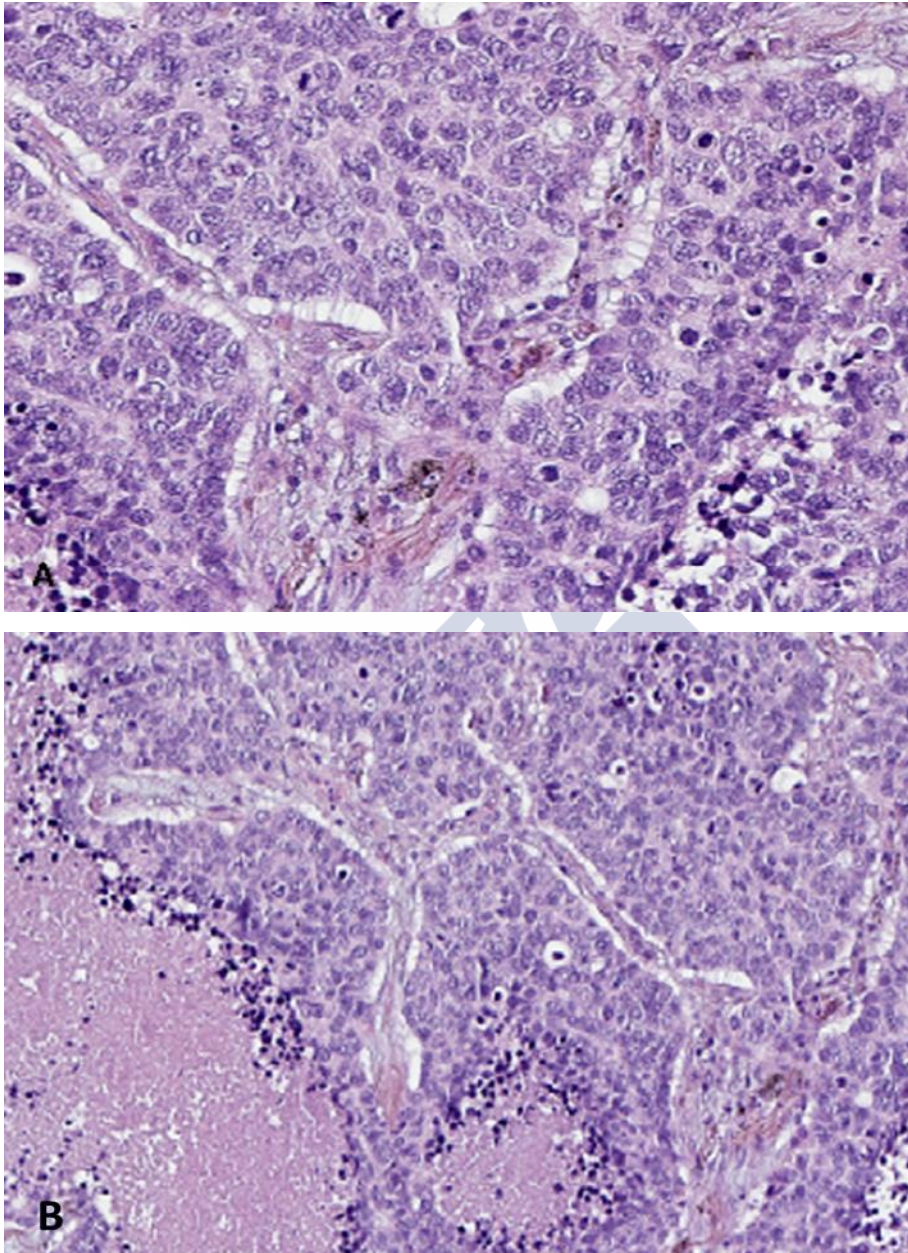


Figura 10: Imagen M.O. Carcinoma neuroendocrino de célula grande (A) con extensas áreas de necrosis (B).

2.4.1.4 Carcinoma microcítico o de célula pequeña: su diagnóstico se basa fundamentalmente en las características morfológicas en M.O. Las células son de pequeño tamaño (la mayoría miden menos que el diámetro nuclear de tres linfocitos maduros), redondeadas o fusiformes, con un elevado cociente núcleo-citoplasma (el citoplasma con frecuencia es invisible), núcleos hipercromáticos de cromatina granular densa sin nucleolo, dispuestas en un patrón difuso, en nidos o en empalizada. La presencia de necrosis tumoral es casi constante y la actividad mitótica es muy elevada⁴⁴ con una media de 60-80 mitosis/10 cga o 2 mm² de área viable de tumor (Figura 11).

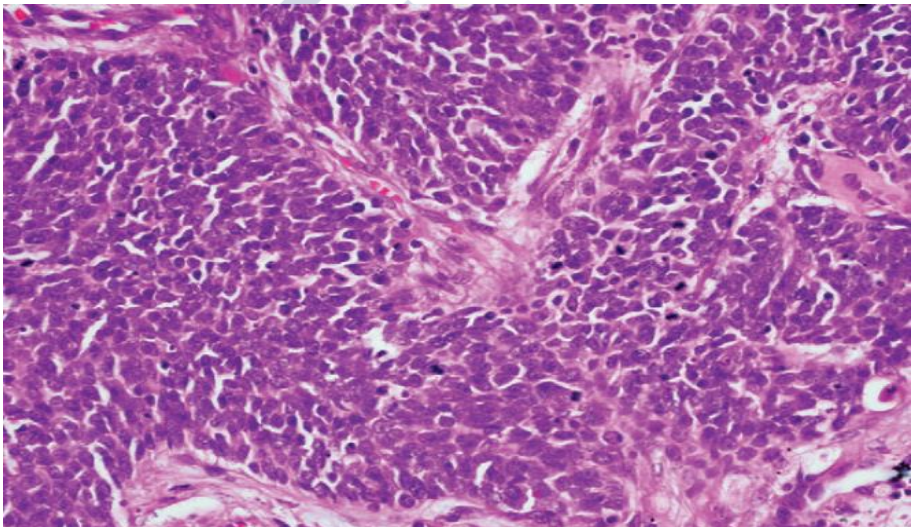


Figura 11: Imagen M.O. Carcinoma microcítico o de célula pequeña.

2.4.2 Clasificaciones de los tumores pulmonares neuroendocrinos

El término histórico de carcinoide, tanto típico como atípico para los subgrupos de tumores neuroendocrinos bien diferenciados, es el ideal ya que tanto el carcinoide típico como atípico son identificados por rasgos clinicopatológicos únicos que los diferencian

del resto del espectro de tumores neuroendocrinos⁴⁵. De hecho, el término carcinoide se ha mantenido en todas las clasificaciones de la OMS publicadas desde 1967.

La clasificación de los tumores neuroendocrinos pulmonares se ha modificado y desarrollado ampliamente en las últimas décadas. Durante muchos años sólo se reconocían dos categorías mayores: los carcinoides y los carcinomas microcíticos⁴⁶. Había un amplio acuerdo entre patólogos para el reconocimiento e identificación de estos dos tipos de tumores neuroendocrinos representando polos opuestos de un espectro clínico e histológico. Entre estas dos entidades existía una gran coincidencia interobservador⁹.

A pesar de la publicación de artículos que hacían referencia al comportamiento agresivo de algunos carcinoides, no es hasta el año 1972 cuando Arrigoni³⁹ define los criterios patológicos del carcinoide atípico: presencia de 5-10 mitosis/10 cga, presencia de necrosis, pleomorfismo nuclear, hipercromatismo con ratio núcleo/citoplasma anormal y áreas de hiper celularidad. Numerosos estudios posteriores lo establecieron como una entidad clinicopatológica independiente y desde entonces se distinguieron tres categorías de tumores neuroendocrinos: carcinoide, carcinoide atípico y carcinoma microcítico. Sin embargo, ésta era una clasificación demasiado simple para cubrir la gran variabilidad fenotípica y clínica de estos tumores.

En 1977, Gould⁴⁷ introduce los términos neuroendocrinomas y carcinoma neuroendocrino basándose en su analogía con las neoplasias del sistema APUD y su actividad secretora. Recomendaba el abandono del término adenoma bronquial ya que no traducía la verdadera naturaleza de esta neoplasia. En este artículo se puso el acento en tres cuestiones: la preferencia del término tumor neuroendocrino sobre carcinoide broncopulmonar, el carcinoma microcítico representaba la versión maligna del tumor carcinoide y continúa usando el término carcinoma oat-cell indiferenciado. Estas tres cuestiones se convirtieron en un punto central de controversia por lo que Gould no propuso una nueva clasificación hasta 1983⁴⁸.

Uno de los objetivos de esta clasificación de Gould⁴⁸ fue definir el término carcinoide que había sido sobreutilizado. Además introduce una variante de carcinoides que presentan características histológicas atípicas y con posibilidad de mostrar un comportamiento agresivo, denominándolos carcinoides pleomórficos, atípicos o anaplásicos. El esquema de Gould incluía:

- Carcinoide broncopulmonar: lo define como un tumor localmente invasivo y con potencial para producir metástasis locorregionales y a distancia.
- Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado: se trataba de tumores que aun manteniendo un patrón claramente organoide, presentan una pleomorfismo celular moderado y presencia de mitosis aunque sin definir el número.
- Carcinoma neuroendocrino de célula intermedia.
- Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña.

En 1985 Warren⁴⁹ publica una revisión de 81 casos de tumores neuroendocrinos pulmonares en la que confirma la utilidad de la nueva clasificación de Gould en el manejo de estos tumores. Durante ese mismo año, Paladugu⁵⁰ presenta un nuevo sistema de clasificación de estos tumores que denomina carcinomas broncopulmonares de células de Kulchitsky (KCCs) y vuelve a un esquema de tres tipos: KCC tipo I, KCC tipo II y KCC tipo III correspondiendo al carcinoide típico, carcinoide atípico y carcinoma microcítico respectivamente.

Todas las clasificaciones enumeradas hasta ahora fallaban a la hora de establecer un número específico de mitosis para la definición de carcinoide atípico permitiendo un intervalo para su interpretación. Esta falta de especificidad se convirtió en la piedra angular de las siguientes clasificaciones de tumores neuroendocrinos.

En 1991 Travis⁵¹ publica, tras la revisión de 35 casos de tumores neuroendocrinos, una nueva clasificación con cuatro categorías principales: carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma neuroendocrino de célula grande con los criterios que lo definen y carcinoma de células pequeñas. Incluye una quinta categoría que es la del carcinoma de células no pequeñas con hallazgos neuroendocrinos, definiéndolos como aquellos sin patrón histológico neuroendocrino

manifiesto pero con diferenciación neuroendocrina oculta demostrable mediante técnicas inmunohistoquímicas.

En 1997 Dresler⁵², acorde con la clasificación de Travis, propuso complementariamente la siguiente nomenclatura: carcinomas neuroendocrinos tipo I (carcinoide típico), tipo II (carcinoide atípico), tipo III de célula grande (neuroendocrino de célula grande), tipo III de célula pequeña, y carcinoma de célula grande sin patrón neuroendocrino visible y con diferenciación neuroendocrina oculta. Esta clasificación de Dresler fue muy precisa porque aunó criterios previos definiendo el carácter epitelial de estos tumores y estableciendo una graduación de malignidad.

Finalmente en 1998 Travis⁴² publica una serie más amplia que incluye a 220 tumores neuroendocrinos donde establece definitivamente los criterios diagnósticos de las cuatro categorías tumorales (Tabla 1) que serían aceptados e incluidos en la siguiente clasificación de tumores pulmonares de la OMS y la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) en 1999⁵³ (Tabla 2). En esta clasificación se descende el índice mitótico haciendo así más aparente las diferencias con respecto a la supervivencia de los distintos grupos tumorales⁴².

Tabla 1: Criterios diagnósticos propuestos para los tumores pulmonares neuroendocrinos en la clasificación de Travis de 1998⁴².

<p>Typical carcinoid</p> <p>A tumor with carcinoid morphology, less than 2 mitoses per 2 mm² (10 HPF), and lacking necrosis</p> <p>Atypical carcinoid</p> <p>A tumor with carcinoid morphology and mitoses of 2 or more and less than 10 per 2 mm² (10 HPF) or necrosis (often punctate)</p> <p>Large cell neuroendocrine carcinoma</p> <p>A tumor with a neuroendocrine morphology (organoid nesting, palisading, rosettes, trabeculae)</p> <p>High mitotic rate: greater than or equal to 11 per 2 mm² (10 HPF), median of 70 per 2 mm² (10 HPF)</p> <p>Necrosis, (often large zones)</p> <p>Cytologic features of a large cell carcinoma: large cell size, low nuclear to cytoplasmic ratio, vesicular or fine chromatin or frequent nucleoli. Some tumors have fine nuclear chromatin and lack nucleoli, but qualify as a</p>
--

nonsmall cell carcinoma based on other criteria, such as large cell size and abundant cytoplasm

Neuroendocrine granules by electron microscopy or positive immunohistochemical staining for one or more neuroendocrine immunohistochemical markers (other than NSE)

Small cell carcinoma

Small size (generally less than diameter of three small resting lymphocytes)

Scant cytoplasm

Nuclei: finely granular nuclear chromatin, absent or faint nucleoli

High mitotic rate (greater than or equal to 11 per 2 mm² (10 HPF), median of 80 per 2 mm² (10 HPF))

Frequent necrosis, often in large zones

HPF: high-power fields; NSE: neuron-specific enolase

Tabla 2: Clasificación de los tumores pulmonares neuroendocrinos de la OMS 1999.

I. Lesiones neuroendocrinas mínimas.

- a. Tumorlet

II. Neoplasias frecuentes con apariencia neuroendocrina en microscopía óptica.

- a. Carcinoide típico
- b. Carcinoide atípico
- c. Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- d. Carcinoma microcítico

III. Carcinoma pulmonar no microcítico con rasgos de diferenciación neuroendocrina (no evidentes en microscopía óptica, pero que se ponen de manifiesto mediante inmunohistoquímica o microscopía electrónica).

IV. Neoplasias neuroendocrinas primarias infrecuentes.

- a. Neoplasias anficrinas
- b. Blastomas con diferenciación NE focal
- c. Tumores neuroepiteliales primitivos
- d. Paraganglioma pulmonar primario
- e. Carcinoma rabdoide con fenotipo neuroendocrino

La clasificación de la OMS de 2004⁵⁴ completó la previa con la descripción de anormalidades fenotípicas, moleculares y genéticas.

Recientemente en 2015⁴¹ se ha publicado la nueva clasificación de la OMS que confirma sustancialmente las cuatro variedades histológicas ampliamente reconocidas en las ediciones previas de 1999 y 2004 y ha incluido la hiperplasia difusa de células neuroendocrinas idiopática (DIPNECH) como una lesión preinvasiva de tumores neuroendocrinos (Tabla 3). Presenta como criterios clasificatorios la existencia de necrosis y el número de mitosis; mientras que, la arquitectura celular, las atipias, la invasión vascular, las metástasis ganglionares linfáticas o el perfil inmunohistoquímico no juegan ningún papel en los criterios clasificatorios^{43, 55}.

Tabla 3: Clasificación de los tumores neuroendocrinos según la clasificación de la OMS de 2015

TUMORES NEUROENDOCRINOS
Carcinoma de célula pequeña
Carcinoma mixto de célula pequeña
Carcinoma neuroendocrino de célula grande
Carcinoma neuroendocrino mixto de célula grande
Tumores carcinoideos
Carcinoide típico
Carcinoide atípico
Lesión preinvasiva
Hiperplasia difusa de células neuroendocrinas idiopática

Existe un acuerdo general al entender que esta clasificación en cuatro grupos histológicos es consistente con un esquema pronóstico de tres niveles, en grados progresivos de agresividad biológica en base a rasgos epidemiológicos, clínicos y de comportamiento pronóstico⁵⁶. El grado tumoral es una manera de valorar la agresividad inherente de

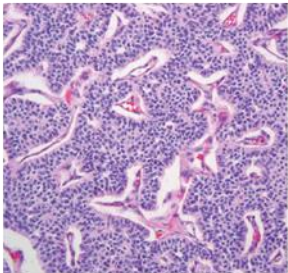
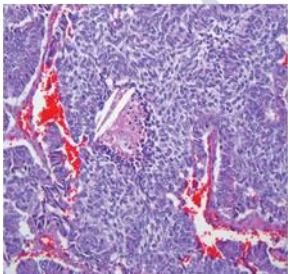
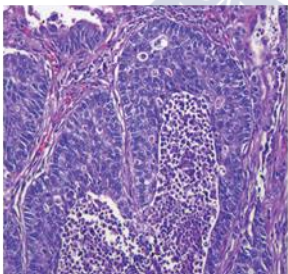
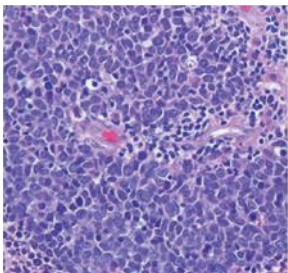
un tumor. Este grado tumoral debería ser una propiedad independiente, aunque en algunos casos está relacionado con el estadio tumoral. Podríamos definirlo como el grado de agresividad biológica de un tumor que está correlacionado aunque no completamente solapado con la diferenciación celular. Los sistemas de grado basados en la clasificación histológica pueden no ser totalmente satisfactorios a la hora de tomar decisiones en el manejo clínico de estos pacientes, sobre todo en tumores con criterios de clasificación histológica tan amplios como el carcinoide atípico o el carcinoma neuroendocrino de célula grande. Este esquema de grados (Tabla 4) en función de la histología y la diferenciación celular se ha adoptado en la última clasificación de la OMS considerando los carcinoides típicos como tumores neuroendocrinos de bajo grado, los carcinoides atípicos como tumores de grado intermedio y los carcinomas neuroendocrinos de célula grande y carcinomas de célula pequeña se consideran de alto grado⁵⁵.

2.4.3 Grado tumoral y grado de diferenciación

El concepto de grado y el de grado de diferenciación están relacionados pero son diferentes^{57, 58}. El grado hace referencia a la agresividad biológica inherente de una neoplasia, mientras que el grado de diferenciación expresa en qué medida las células de una neoplasia recuerdan a las características de las células no neoplásicas. Así, los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (carcinoide típico y atípico) mantienen similitudes morfológicas con las células neuroendocrinas no neoplásicas, crecen formando nidos, trabéculas y otros patrones organoides y expresan de manera intensa marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación neuroendocrina como cromogranina, CD 56 y sinaptofisina⁵⁹.

Históricamente, el debate se centró en la capacidad de predecir el comportamiento maligno de los tumores neuroendocrinos. Sin embargo, en las últimas décadas existe una tendencia a derivar el foco de la dicotomía “benigno” vs. “maligno” a una estratificación de riesgo, identificando factores que se correlacionan con un

Tabla 4: Criterios de clasificación de los tumores neuroendocrinos según la clasificación de la OMS de 2015.

TUMORES PULMONARES NEUROENDOCRINOS: Espectro continuo pronóstico	
BIEN DIFERENCIADOS	 <p>Carcinoide típico < 2 mitosis/10 cga No necrosis BAJO GRADO</p>
	 <p>Carcinoide atípico $2-10$ mitosis/10 cga Necrosis focal, puntiforme GRADO INTERMEDIO</p>
POBREMENTE DIFERENCIADOS	 <p>Carcinoma NE célula grande >10 mitosis/10 cga (media: 70) Necrosis extensa ALTO GRADO</p>
	 <p>Carcinoma célula pequeña >10 mitosis/10 cga (media: 80) Necrosis extensa ALTO GRADO</p>

comportamiento más agresivo más que con una separación abrupta entre benignos y malignos⁵⁷.

El grado de los tumores neuroendocrinos es un predictor fundamental de la supervivencia y así forma parte de la mayoría de los sistemas de clasificación⁶⁰. La característica fundamental que subyace en todos los sistemas de grados es la tasa de proliferación que se valora mediante el conteo del número de mitosis y el cálculo del porcentaje de células que muestran positividad para Ki-67. La correlación del índice de proliferación Ki-67 con el grado tumoral ya se determinó hace décadas en los gliomas cerebrales^{61, 62} y después se continuaron investigaciones más exhaustivas en una amplia variedad de tumores⁶³⁻⁶⁹.

La proteína Ki-67 es el producto del gen MK167 y actúa como una proteína nuclear no histona que se expresa en todas las etapas activas del ciclo celular pero está ausente en las células en reposo (fase G0). Se correlaciona con el índice mitótico aunque también está presente en la interfase celular⁷⁰. El hecho de que esté ausente en las células en reposo lo convierte en un excelente marcador para determinar la fracción de crecimiento de una población celular⁷¹.

Recientemente se ha propuesto un nuevo método de grado tumoral⁷² para los tumores neuroendocrinos pulmonares resecados similar al propuesto por la ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) y adoptada por la OMS y la AJCC (American Joint Committee on Cancer)⁶⁰ para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Esta clasificación estratificada en tres niveles se basa en la valoración del marcador de proliferación celular Ki-67 que ha demostrado ser preciso y con valor predictivo en series tumorales largas^{73, 74}. Rindi y cols.⁷² parten de la premisa de que aunque el valor pronóstico de la clasificación ha sido validado, presenta dificultades en su reproductibilidad por la variabilidad interobservador existente y la eficacia clínica parcial. Para este sistema de grados (Tabla 5) (Figuras 12, 13 y 14) incluyen el índice proliferativo Ki-67, el número de mitosis y la presencia de necrosis estableciendo tres grados diferentes que demostraron tener valor pronóstico independiente en el análisis multivariante⁷².

Tabla 5: Parámetros para el sistema de grados de tumores pulmonares neuroendocrinos

GRADO TUMORAL EN TUMORES NEUROENDOCRINOS PULMONARES			
	VARIABLES		
	Nº de mitosis (10 cga)	Ki-67 (%)	Necrosis (%)
Grado 1 (G1)	2	<4	Ausente
Grado 2 (G2)	>2-47	4-25	<10%
Grado 3 (G3)	>47	≥25	>10%

Definición de grado: **G1:** Al menos 2 de los 3 parámetros están en grado 1.

G2: Al menos 2 de los 3 parámetros están en grado 2.

G3: Al menos 2 de los 3 parámetros están en grado 3.

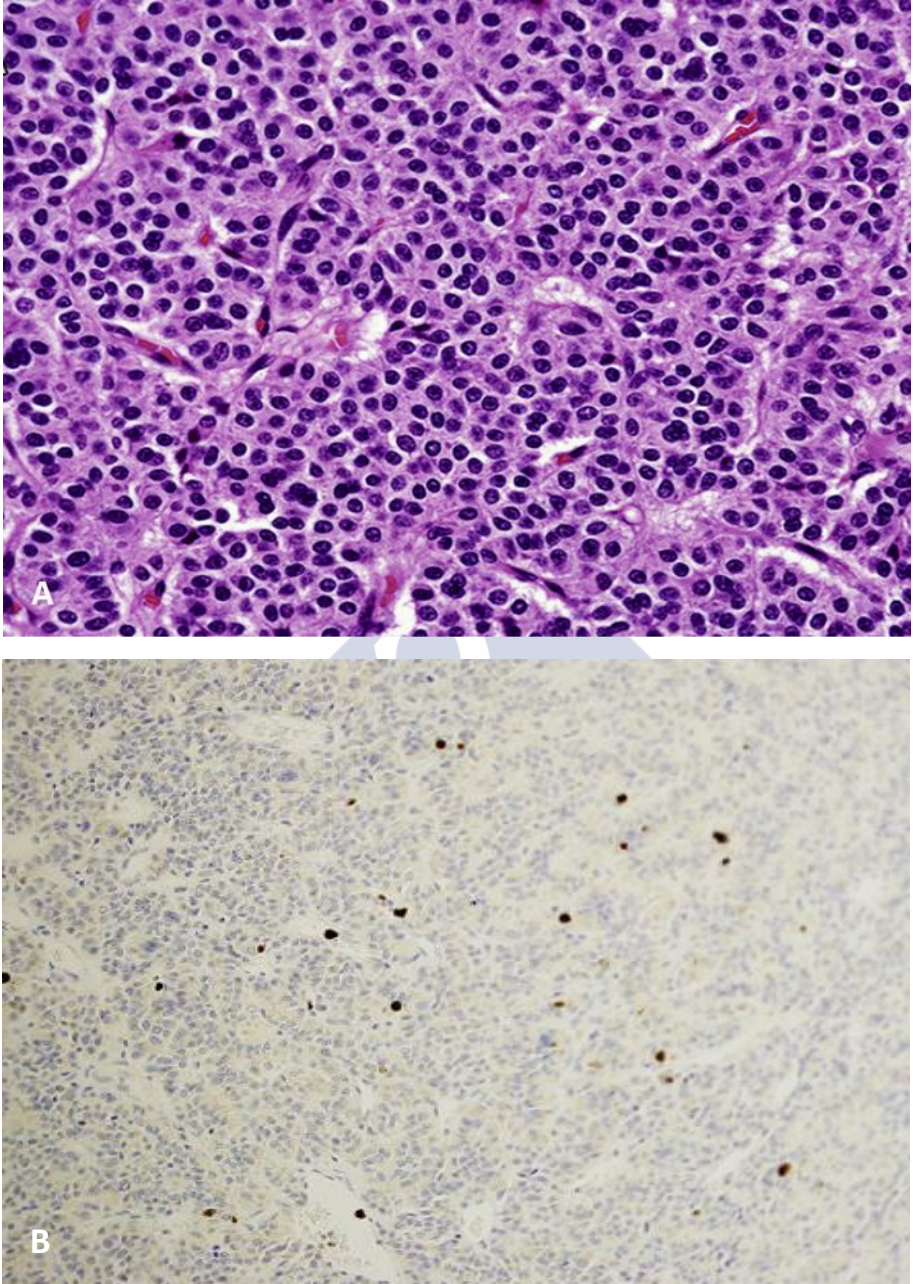


Figura 12: Imagen M.O. Tumor neuroendocrino pulmonar grado I. (A) No se aprecian mitosis ni focos de necrosis. (B) Inmurreactividad frente a Ki-67 menor de 4%.

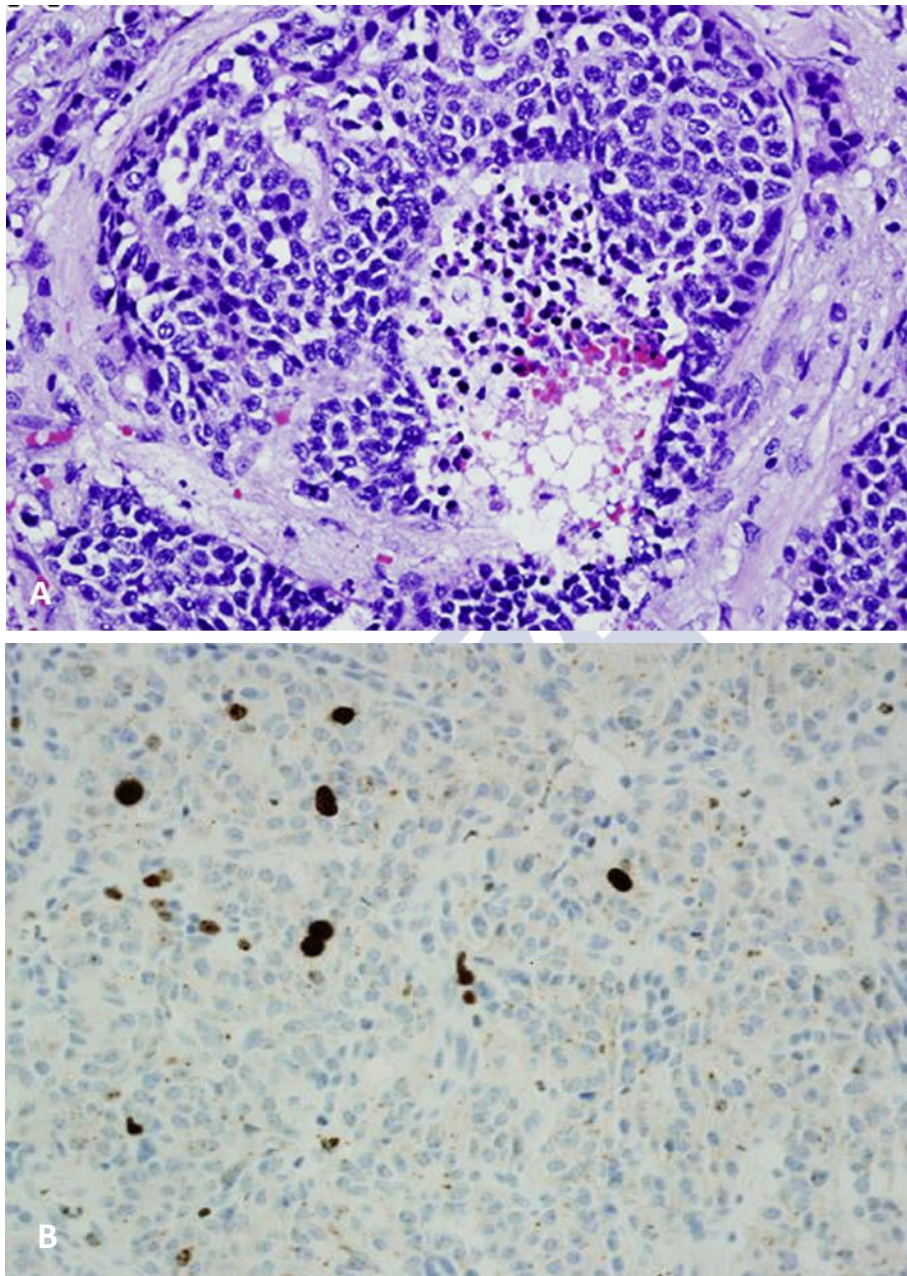


Figura 13: Imagen M.O. Tumor neuroendocrino pulmonar grado II. (A) Se aprecia foco de necrosis. (B) Inmurreactividad frente a Ki-67 >4% pero <25%.

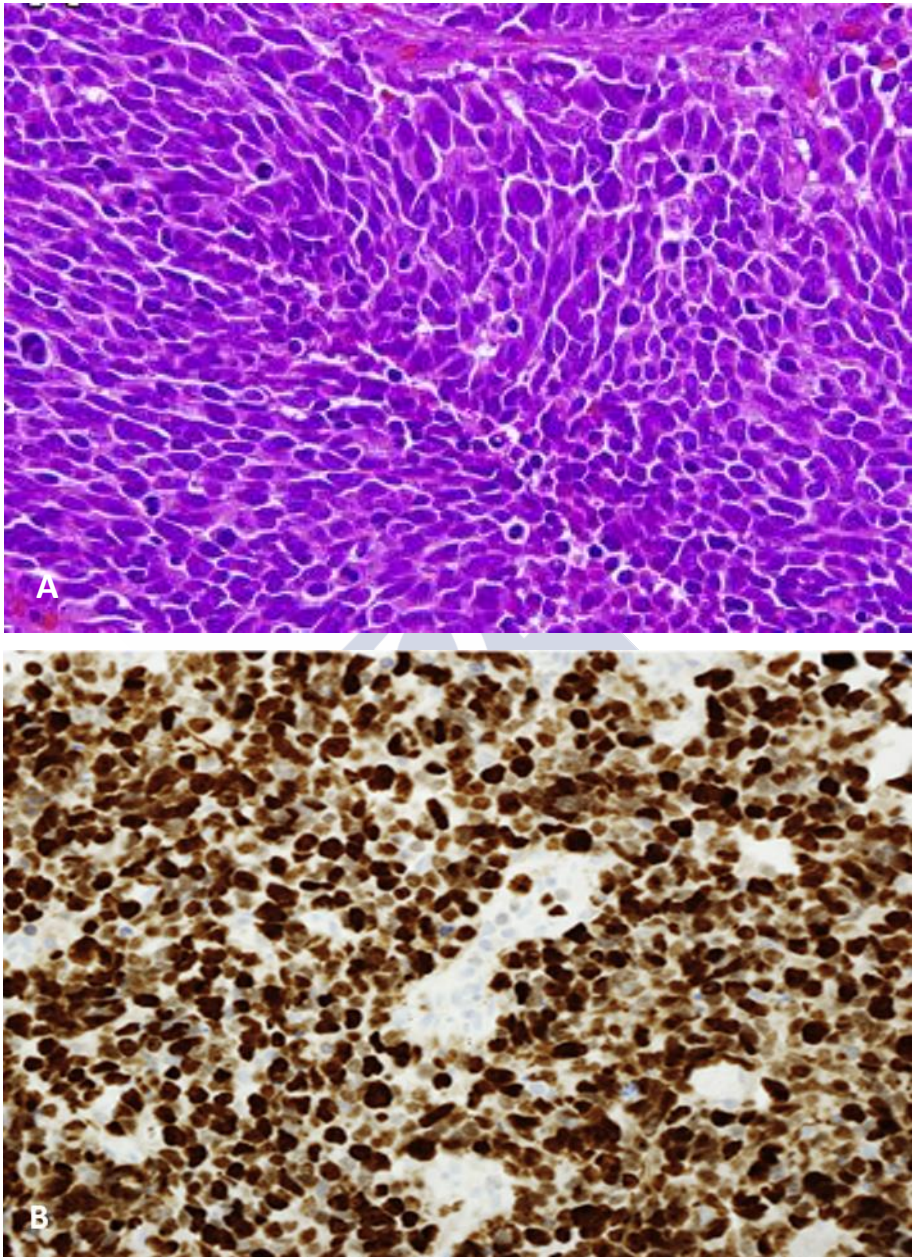


Figura 14: Imagen M.O. Tumor neuroendocrino pulmonar grado III. (A) Importante número de mitosis. (B) Intensa inmurreactividad frente a Ki-67.

Con este sistema de grados se observa un mínimo solapamiento en los intervalos de confianza entre las tres categorías. Así, todos los carcinoides típicos se incluyeron en el grado 1, mientras que, un pequeño porcentaje de carcinomas de células pequeñas y de carcinomas neuroendocrinos de célula grande que fueron clasificados como grado 2 presentaron un curso clínico menos agresivo a pesar del diagnóstico histológico. Además pone de manifiesto que los carcinoides atípicos se incluyeron en diferentes grados tumorales lo que refleja la heterogeneidad en el comportamiento de estos tumores. Rindi concluye en su trabajo que el sistema de grados es congruente con la diferenciación entre los diferentes tipos tumorales en función del número de mitosis y la presencia de necrosis, y que las diferencias en supervivencia utilizando este sistema son estadísticamente significativas⁷².

Sin embargo, existen discrepancias con respecto a esta iniciativa y de hecho todavía en la última clasificación de los tumores pulmonares de la OMS no se ha incluido el índice de proliferación Ki-67 como criterio clasificatorio. Según algunos autores^{56, 75-77} la principal razón por la que este factor no puede reclamar la primacía en el sistema de grados de los tumores neuroendocrinos pulmonares sobre la morfología para diferenciar las tres categorías dentro del espectro, es una correlación subóptima con las características histológicas utilizadas para la clasificación, sobre todo en lo que se refiere al número de mitosis y el solapamiento que existe en categorías tumorales adyacentes.

2.5 HISTOPATOLOGÍA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS PULMONARES

2.5.1 Subtipos histológicos

Desde el punto de vista histológico, los tumores carcinoides tienen unas características similares a los tumores neuroendocrinos bien diferenciados de otras localizaciones. Macroscópicamente son tumores que generalmente no sobrepasan los 3 cm de diámetro y la superficie de corte es amarillo-anaranjada con una mínima evidencia de hemorragia o necrosis⁴³ (Figura 15).



Figura 15: Lesión bien delimitada con superficie de corte de aspecto amarillento que corresponde a carcinoides típicos

Los carcinoides de localización central, que suponen aproximadamente el 60% de los casos, son lesiones bien circunscritas, redondeadas u ovoides, y sésiles o pedunculadas. Generalmente ocupan la luz de un bronquio aunque crecen en profundidad hacia los tejidos adyacentes (crecimiento en iceberg) (Figura 16).

Los carcinoides atípicos son con frecuencia de mayor tamaño que los carcinoides típicos y de localización periférica⁴¹.

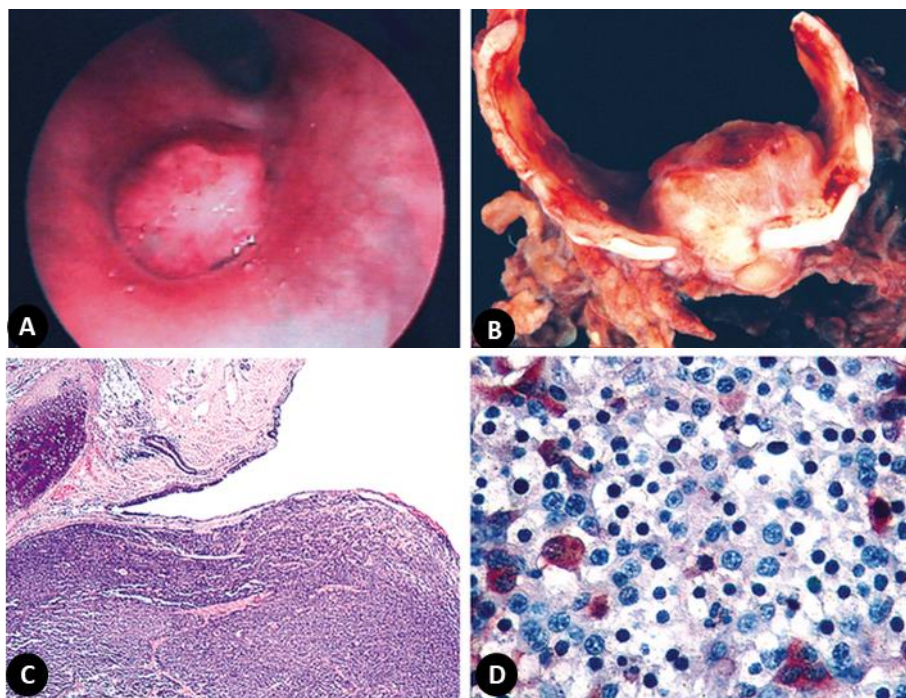
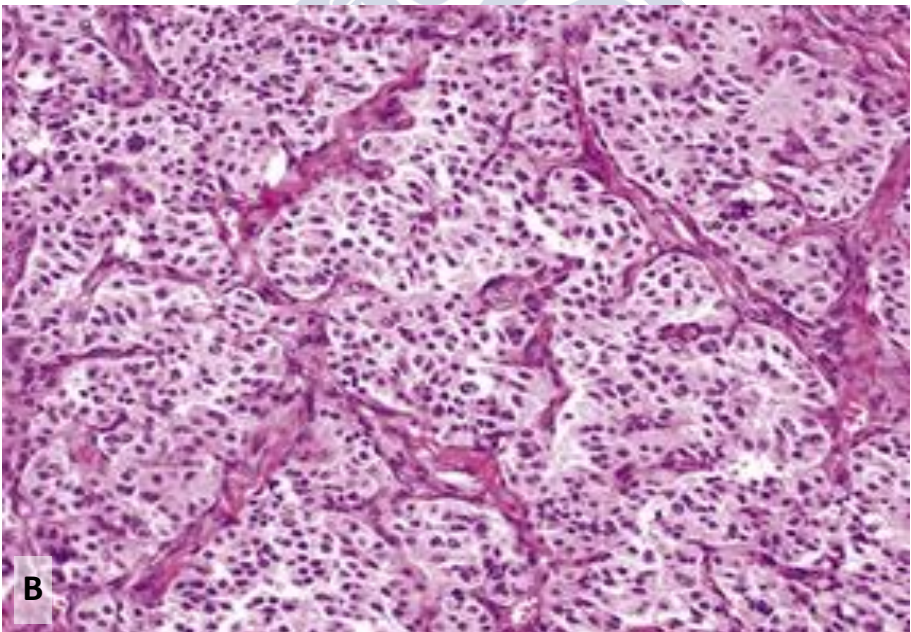
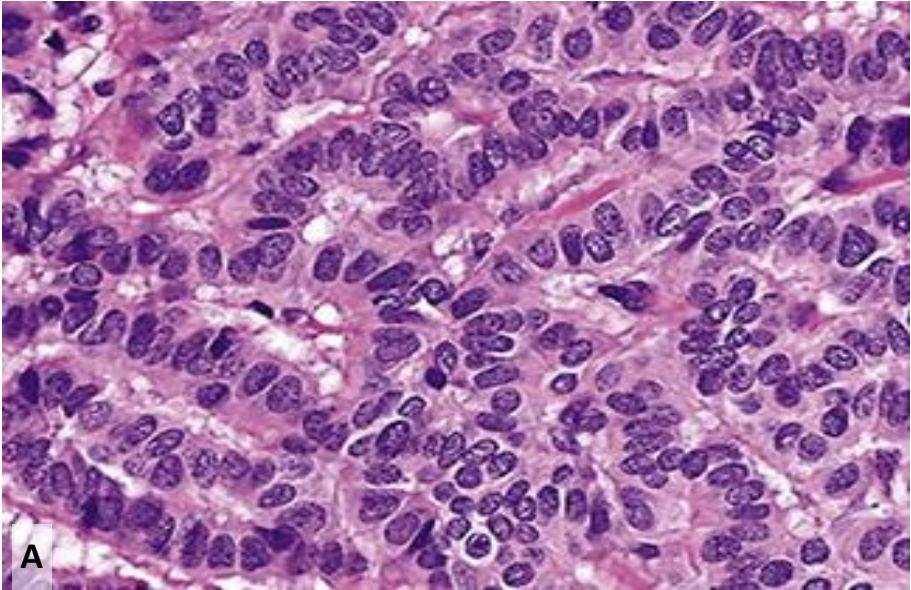


Figura 16: (A) Visión endoscópica de tumor carcinoide típico que protruye en la luz bronquial. (B) Aspecto macroscópico tras la escisión quirúrgica. (C) Crecimiento de la lesión hacia la luz bronquial. (D) Inmunorreactividad para ACTH.

Las características definitorias de estos tumores incluyen una serie de rasgos citológicos neuroendocrinos y la organización en patrones arquitecturales típicos⁷⁸.

2.5.1.1 Tumor carcinoide típico: Se caracterizan por un patrón de crecimiento organoide y trabecular con más frecuencia aunque también pueden mostrar formación de rosetas, crecimiento papilar, pseudoglandular y folicular (Figura 17). La presencia de un patrón con células fusiformes es más frecuente en tumores periféricos y se pueden asociar con focos de hiperplasia de células neuroendocrinas y tumorlets en el parénquima adyacente^{79, 80}. Las células tienen unas características uniformes con morfología poligonal, cromatina nuclear fina en gránulos, nucleolo poco evidente y un citoplasma eosinófilo moderado-abundante^{41, 59}.



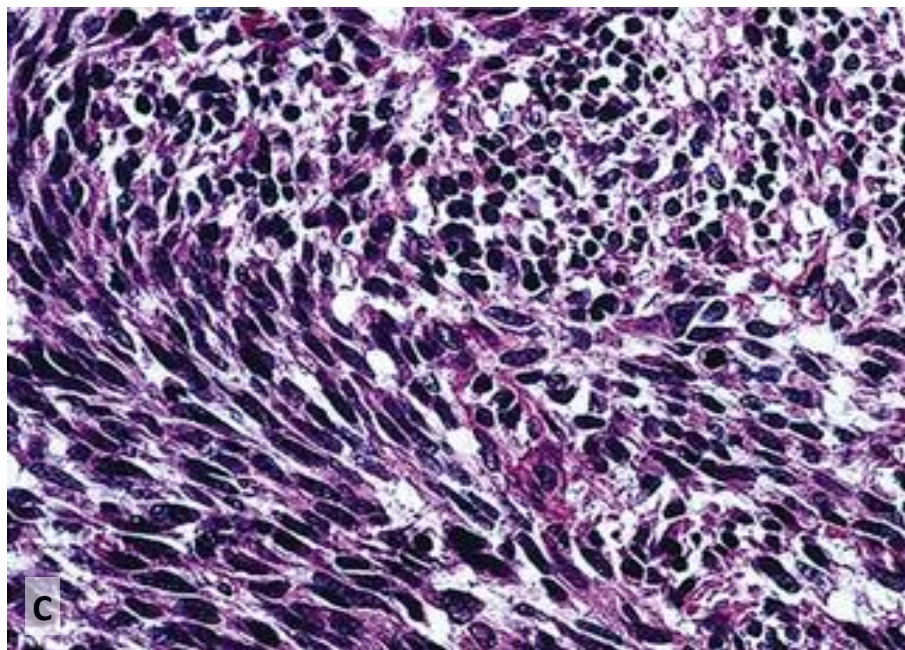


Figura 17: Imagen M.O. diferentes patrones arquitecturales del carcinoides típico: (A) organoide, (B) en nidos, (C) fusocelular.

Los carcinoides típicos pueden contener células con un marcado pleomorfismo o un nucleolo muy prominente pero no debe considerarse un criterio para catalogar a la lesión como un carcinoides atípico^{42, 56}. El estroma subyacente está muy vascularizado y pueden presentar en ocasiones hialinización, depósito de amiloide e incluso osificación^{79, 81}.

La gran variedad de patrones de crecimiento que pueden presentar obliga a realizar un extenso diagnóstico diferencial^{25, 78}:

- Carcinoides con patrón glandular que debe diferenciarse del adenocarcinoma.
- Carcinoides con células fusiformes, generalmente de localización periférica, que debe distinguirse de los tumores de origen mesenquimal del pulmón y pleura,

sobre todo del tumor fibroso pleural, sarcoma sinovial y tumores del músculo liso.

- Carcinoide con patrón de crecimiento en nidos que puede ser similar al paraganglioma, aunque se trata de un tumor excepcional a nivel pulmonar.
- Carcinoide con formación de rosetas prominentes y patrón de crecimiento cribiforme obliga a realizar el diagnóstico diferencial con lesiones metastásicas de adenocarcinomas con apariencia “carcinoide-like” como el carcinoma ductal de mama y el carcinoma de próstata.
- Carcinoide con características plasmocitoides puede simular una metástasis de melanoma o una neoplasia de células plasmáticas.

2.5.1.2 Tumor carcinoide atípico: El carcinoide atípico generalmente presenta los mismos rasgos citológicos y patrones arquitecturales del carcinoide típico; lo que lo define es la presencia de 2-10 mitosis/10 cga o 2 mm² y/o la presencia de necrosis que típicamente es puntiforme. Dado que estos hallazgos pueden estar presentes sólo focalmente, es necesario el examen completo de todo el tumor resecado para la correcta tipificación de la lesión⁴¹. Ninguna de las dos características puede estar presente en un carcinoide típico, y tanto el número de mitosis como la presencia de necrosis por separado son suficientes como para calificar a un tumor como carcinoide atípico, aunque generalmente las dos están presentes^{56, 78}.

El límite superior de mitosis permitido es 10, la presencia de un número mayor obliga a calificar al tumor como carcinoma neuroendocrino de célula grande. De la misma forma, la presencia de necrosis extensa es típica de tumores neuroendocrinos de alto grado⁴¹.

Es común en los carcinoides atípicos la presencia de una mayor desorganización arquitectural y mayor pleomorfismo nuclear que en los carcinoides típicos, incluyendo irregularidades en la membrana nuclear y en el nucleolo, pero

esta característica no es específica y no forma parte de los criterios diagnósticos⁸².

En la nueva clasificación de 2015 se adjunta el método para la correcta cuantificación del número de mitosis, esencial para el diagnóstico diferencial de carcinoide típico y atípico y de éstos con los tumores neuroendocrinos de alto grado. Las mitosis deben ser contadas en el área de mayor actividad mitótica con un mayor número de células tumorales viables y sobre una superficie de 2 mm², más que sobre 10 cga debido a las diferencias existentes en los modelos de microscopios. En los tumores que presentan un índice mitótico próximo al punto de corte superior o inferior, han de realizarse tres mediciones sobre el área de 2 mm² y determinar la media^{41, 55}.

2.5.2 Estudio anatómo-patológico intraoperatorio

Un problema fundamental que se presenta en el diagnóstico histológico de estos tumores es el diagnóstico exacto intraoperatorio mediante **el estudio de una sección congelada**, ya que un diagnóstico erróneo o diferido puede conducir a una resección innecesaria o a una segunda cirugía. Los criterios histopatológicos para el diagnóstico de tumores carcinoides están bien establecidos; sin embargo, los artefactos asociados a manipulación quirúrgica en las secciones congeladas pueden distorsionar o eliminar características haciendo que el diagnóstico intraoperatorio sea difícil.

En una serie publicada recientemente de Gupta⁸³, se describe un 7,5% de errores en el estudio intraoperatorio de tumores carcinoides frente al 1,58% que tienen en el mismo centro en el estudio del resto de casos de cáncer de pulmón. El error más frecuente en el diagnóstico en esta serie fue de linfoma en el 30% de los casos, metástasis de carcinoma de mama en un 13% y carcinoma escamoso en el 11% de los restantes.

Se asume generalmente que se deberían aplicar los mismos criterios histopatológicos para el estudio en secciones congeladas que para el estudio con pieza fijada, pero es indudable que es difícil de

determinar la presencia de un patrón organoide, cromatina “en sal y pimienta”, el pleomorfismo nuclear, y otras características con certeza en la pieza congelada⁴³. Además, la sección congelada de linfomas, metástasis pulmonares de carcinomas mamarios y carcinomas escamosos de pulmón pueden simular la presencia de pseudorosetas y patrón organoide sugestivos de diferenciación neuroendocrina. Así, las lesiones linfoepiteliales de los linfomas pulmonares pueden simular rosetas cuando se examinan con microscopía óptica. Del mismo modo, el crecimiento intraalveolar de las células de un linfoma rodeadas por una pared alveolar fina que comprime los capilares vecinos recuerda el patrón en nidos de los tumores neuroendocrinos⁸³.

Tras la revisión de los casos, el grupo de Gupta identificó las características patológicas que ofrecían una evidencia alta para el diagnóstico de tumores carcinoides en secciones congeladas. La presencia de hialinización estromal, patrón organoide y presencia de células fusiformes son características y permiten un diagnóstico seguro de tumor carcinoide en el estudio intraoperatorio; sin embargo, la presencia de un estroma desmoplásico, pleomorfismo nuclear, contorno nuclear irregular y un número de mitosis $>5/10$ cga o 2 mm^2 nos permiten excluir el diagnóstico^{81, 83}.

2.5.3 Inmunohistoquímica

En cuanto al estudio inmunohistoquímico, éste puede ser necesario para confirmar la diferenciación neuroendocrina y epitelial, especialmente en biopsias pequeñas o muestras citológicas⁸⁴. El panel de anticuerpos incluye la cromogranina A y la sinaptofisina a nivel citoplasmático, y el CD56 en la membrana celular^{78, 85-86} como las más útiles en términos de sensibilidad y especificidad (Tabla 6). Sin embargo, ninguno de estos marcadores distingue el carcinoide típico del atípico. Aunque la positividad para estos marcadores es difusa y muy marcada, en una minoría, especialmente entre los carcinoides atípicos, no se expresan todos los marcadores neuroendocrinos⁸⁷.

Tabla 6: Valor discriminativo de los marcadores neuroendocrinos ⁸²

Marcador	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
NSE	82	68
Leu7	39	97
Cromogranina	85	97
Sinaptofisina	80	97
CD56(NCAM)	95	97
34BE12 negativa	95	95

La inmunorreactividad frente a los marcadores neuroendocrinos citoplasmáticos es más intensa en los tumores neuroendocrinos bien diferenciados que en aquellos de alto grado, constatando la afirmación previa de que los tumores que expresan altos niveles de cromogranina y sinaptofisina no suelen tratarse de neoplasias neuroendocrinas pobremente diferenciadas⁸⁴.

La mayoría de los carcinoides presentan inmunopositividad frente a citoqueratinas aunque se han publicado casos con reactividad negativa sobre todo en lesiones periféricas hasta en el 20% de los casos^{79, 88}. Esto plantea un problema en el diagnóstico diferencial con tumores mesenquimales o con paragangliomas⁷⁸. El perfil de queratinas más habitual es AE1-AE3 positivo, KL1 positivo y CK1, 5, 10, 14 negativos⁸².

Aunque la mayoría son negativos, algunos tumores carcinoides periféricos se tiñen con TTF-1⁸⁹⁻⁹¹, aunque de forma diferente que los tumores de alto grado que muestran una positividad difusa e intensa.

De la misma forma que los tumores neuroendocrinos del área gastroenteropancreática, los carcinoides pulmonares también pueden expresar diferentes tipos de polipéptidos como la calcitonina, bombesina y ACTH, pero no se recomienda su uso para el diagnóstico. Recientemente, se ha publicado que más de 50% de los tumores pulmonares carcinoides pueden presentar inmunorreactividad frente a receptores de estrógenos, lo cual dificulta la realización de un

diagnóstico diferencial particularmente en aquellas formas de metástasis de carcinoma ductal de mama bien diferenciado “carcinoide-like”⁹².

2.5.4 Inmunorreactividad frente a Ki-67: valor diagnóstico

El antígeno Ki-67 reconocido por el anticuerpo monoclonal Ki-67 es una proteína nuclear no histona con PM de 359-KD con una vida media corta (60-90 minutos). Está codificado por el gen MKI67 que abarca 15 exones del brazo corto del cromosoma 10 (10q26.2). Esta proteína juega un papel esencial en el control de la proliferación celular^{75, 93}. Como hemos visto con anterioridad, se expresa en todas las fases activas del ciclo celular (G_1 , S, G_2 y mitosis) (Figura 18), pero está ausente en las células en reposo (G_0), por lo tanto no es detectable durante la reparación del ADN. Durante la interfase el antígeno puede ser exclusivamente detectado en el núcleo mientras que en la mitosis la proteína es relocada en la superficie de los cromosomas⁷⁰. Sufre un mecanismo complejo de fosforilación por reguladores clave del ciclo celular permitiendo su redistribución subcelular desde el interior del núcleo a la superficie de los cromosomas durante la mitosis/meiosis⁹⁴.

El nombre Ki-67 deriva de la ciudad alemana Kiel donde se generó por primera vez y el número 67 de la posición del clon original en la placa de 96 pocillos de ratones inmunizados con núcleos de la línea celular del linfoma L428^{95, 96}.

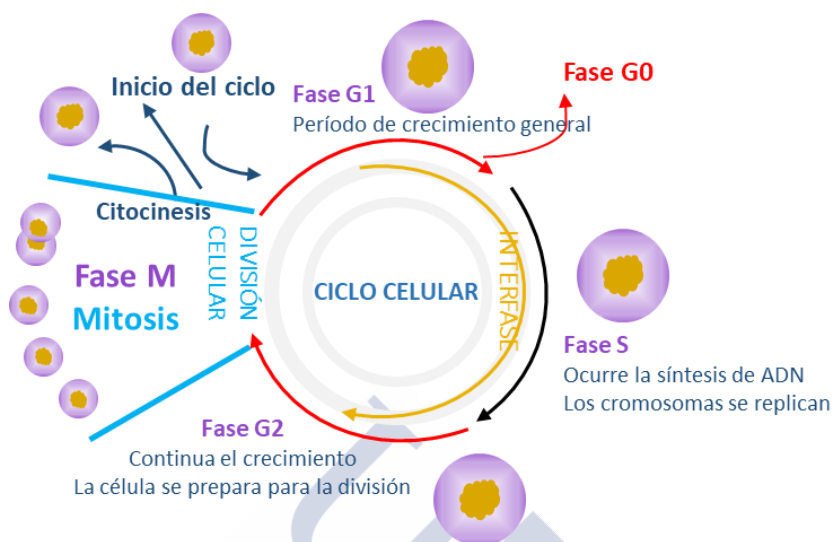


Figura 18: Fases del ciclo celular

Tal y como hemos visto anteriormente, la evaluación de este marcador podría simplificar la evaluación de la actividad proliferativa, pero el solapamiento que existe entre categorías tumorales adyacentes, la falta de una perfecta correlación con otros parámetros morfológicos (necrosis, mitosis) y las diferentes modalidades de cuantificación^{75, 97} son los responsables de que no se haya incluido este marcador como criterio clasificatorio de tumores neuroendocrinos en las actuales guías^{41, 45}.

Es importante destacar que los aspectos técnicos de la determinación de Ki-67 son relevantes en la evaluación de resultados. Todavía no existe una metodología uniforme para la determinación de Ki-67. La mayoría de los estudios están de acuerdo en la utilización del antígeno monoclonal MIB-1 en tejidos incluidos en parafina, aunque no existe ninguna investigación sistemática comparando diferentes anticuerpos frente a Ki-67 en los tumores neuroendocrinos pulmonares.

El índice de proliferación se expresa como el porcentaje de células tumorales positivas determinadas mediante conteo manual, análisis digital de la imagen o estimación visual⁷⁵.

La cuantificación de la expresión de Ki-67 en piezas de resección quirúrgica se hace habitualmente de forma manual aunque existen varios estudios publicados^{77, 98} que demuestran que el recuento automático es válido, más reproducible y fácil que el conteo manual. Los factores a los que atribuyen la baja efectividad de la estimación visual son⁷¹:

- La variabilidad en la celularidad tumoral en una sección de la neoplasia dada, así, en preparaciones de tumores de baja celularidad se puede sobrestimar el valor de Ki-67.
- La presencia de linfocitos intra o peritumorales en algunos tumores neuroendocrinos pueden sobrestimar el valor de Ki-67 ya que generalmente tienen un índice proliferativo mayor que el de las células tumorales.
- Los tumores con inflamación asociada (secundaria a infarto tumoral, biopsia previa o proceso inflamatorio coexistente) presentan un índice de proliferación mayor debido a la inmunorreactividad de las células inflamatorias adyacentes.

A diferencia de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos⁷¹, no existen estudios comparativos evaluando diferentes métodos para la realización y expresión de resultados de Ki-67 en tumores neuroendocrinos pulmonares. Sin embargo, la mayoría de los trabajos publicados coinciden en la necesidad de medir el índice de expresión Ki-67 en áreas calientes o zonas de mayor atipia celular, tomando como referencia las alteraciones nucleares tras el escrutinio de toda la tumoración. Esto es de especial aplicación en los tumores carcinoides, ya que la expresión de positividad para Ki-67 es más uniforme en tumores de alto grado. Según la ENETS y la OMS el índice de expresión debería calcularse en piezas de resección quirúrgica mediante conteo manual de al menos 2000 células de áreas calientes o 2 mm² para que sea consistente con la clasificación histológica y generalmente de la misma área tumoral que se usa para

el conteo de mitosis^{56, 57}. En las muestras no quirúrgicas en las que el número de células tumorales puede ser inferior a 2000 o la muestra menor de 2 mm², este criterio no debe ser tenido en cuenta necesariamente y puede justificarse el cálculo del índice Ki-67 en todas las células tumorales.

Aunque existen diferencias significativas en los índices de expresión de Ki-67 entre el carcinóide típico, atípico, carcinoma neuroendocrino de célula grande y carcinoma de célula pequeña^{99, 100}, existe cierto grado de solapamiento entre categorías tumorales adyacentes y una imperfecta correlación con el recuento de mitosis^{76, 98, 101}, lo que ha hecho que no se considerase su papel como decisivo en la clasificación histológica⁵⁵. Existe un importante número de estudios^{77, 84, 102-108}, algunos de los cuales incluyen series grandes de pacientes^{84, 105}, que han publicado diferencias significativas entre tumores carcinoides típicos y atípicos y a través del espectro de tumores neuroendocrinos con unos valores de tasa de proliferación bastante representativos: el índice de proliferación Ki-67 para carcinoides típicos oscila entre 2,3-4,15% (Figura 19); para carcinoides atípicos entre 9-17,8% (Figura 20); para carcinoma neuroendocrinos de célula grande entre 47,5 y 70% y finalmente, para el carcinoma microcítico o de célula pequeña entre 64,5-77,5%. Sin embargo, otros autores no han confirmado estos hallazgos^{76, 109}. Una posible explicación es que el índice de proliferación Ki-67 podría no ser eficaz en dividir categorías tumorales adyacentes por su superposición y por una imperfecta correlación con el recuento de mitosis^{98, 101}.

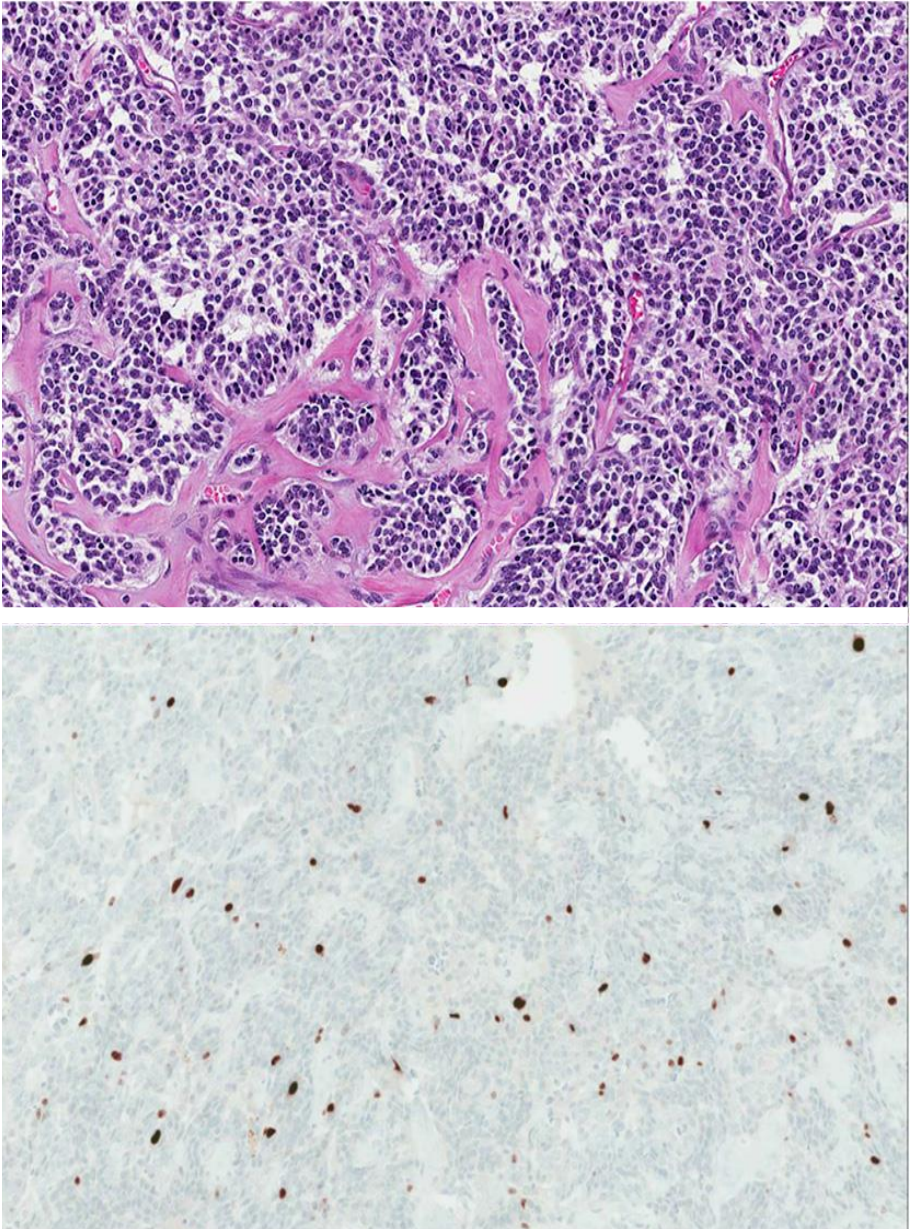


Figura 19: Tumor carcinoide típico mostrando nidos y cordones. No se evidencian mitosis o necrosis. En la foto inferior, Ki-67, 20x, muestra 4,6% positividad por análisis digital de la imagen.

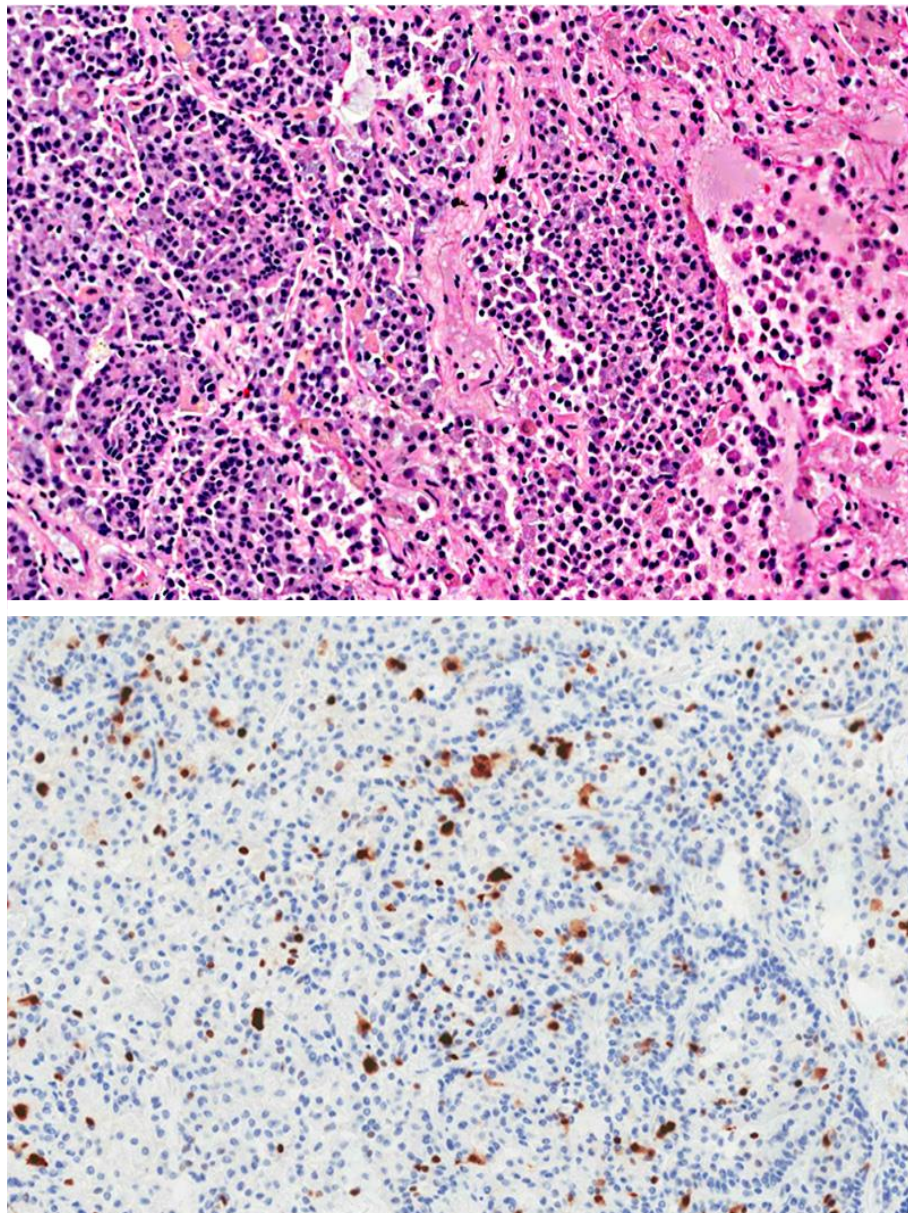


Figura 20: Tumor carcinoide atípico mostrando patrón de crecimiento sólido con zonas de necrosis. En la foto inferior, Ki-67, 20x, muestra 12,7 % positividad por análisis digital de la imagen.

La determinación de este marcador sí tiene un valor capital para el diagnóstico diferencial de tumores carcinoides con tumores neuroendocrinos de alto grado en muestras histológicas y citológicas de pequeño tamaño especialmente en presencia de artefactos o mala preservación de la muestra^{72, 79, 97, 99, 100}. Así, en un estudio publicado por Watanabe¹¹⁰, observó que en 7 muestras de 38 de carcinomas neuroendocrinos de célula grande no se detectaban mitosis y en 11 de las 38 no tenían cantidad suficiente de tumor viable para realizar el recuento mientras que, la determinación de Ki-67 pudo realizarse en todas las muestras. En estos casos, los marcadores nucleares son más válidos para el diagnóstico que los marcadores citoplasmáticos. De hecho, los marcadores nucleares son más fáciles de valorar debido a que no existe una difusión pasiva de las proteínas citoplasmáticas y así, las moléculas relacionadas con la cromatina, como el antígeno Ki-67, permanecen íntimamente ligadas a los restos nucleares aun cuando se produce la fragmentación celular. Se considera que valores de corte de 25-30% son útiles para excluir tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados^{99-100, 105, 111}; mientras que, valores por debajo de 3% serían diagnósticos de tumores neuroendocrinos de bajo grado. Los tumores de grado intermedio, carcinoides atípicos, y algunos de bajo grado presentarán valores de índice de proliferación comprendidos entre 3-30%⁷⁶. Sin embargo, ya existen publicaciones^{98, 108} que presentan otros valores de corte en función del método de determinación del índice de proliferación, estimación visual frente a automatización. Plantean puntos de corte de 7 y 50% para diferenciar carcinoide típico de atípico y éste del carcinoma neuroendocrino de célula grande evitando solapamientos entre categorías tumorales. En los casos de cuantificación automatizada se presenta una media del índice de proliferación más elevada ya que no se tienen en cuenta células con un grado de tinción débil. Otra ventaja es que se elimina la variabilidad interobservador⁷⁷.

2.5.5 Perfil molecular

El escenario molecular de los tumores neuroendocrinos diferencia dos grupos diferentes semejantes a los grados de diferenciación. La separación entre tumores de bajo grado e intermedio frente a aquellos

de alto grado se hace más sólida por diferencias sustanciales en las alteraciones genéticas, niveles de diferenciación y derivación celular⁵⁶.

Aunque existen rasgos genéticos que pueden ser compartidos por cada una de las dos categorías tumorales, el carcinóide típico y atípico por un lado y carcinoma de célula pequeña y carcinoma neuroendocrino de célula grande por otro, presentan diferencias importantes en las tasas de mutación y alteraciones moleculares. Además dentro de cada variante histológica encontramos una heterogeneidad molecular inherente basada en diferentes marcadores funcionales y genéticos que pueden identificar grupos de pacientes con diferente pronóstico¹¹²⁻¹¹⁶.

Los recientes estudios moleculares llevados a cabo por el Clinical Lung Cancer Genoma Project (CLCGP)¹¹⁷ han puesto de manifiesto que los tumores pulmonares carcinoides presentan la tasa de mutación más baja (0,4 por millón de pares de bases) entre los tumores que afectan al pulmón en contraste con los tumores de alto grado, carcinoma de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de célula grande, que presentan las tasas más altas (>7 por millón de pares de bases) de todos los tumores humanos corroborando así el concepto de la OMS que diferencia estos dos grupos de tumores.

Las mutaciones TP53 y RB 1 y la inactivación con pérdida de la expresión de la proteína RB1 típicas de tumores de alto grado, son raras en carcinoides típicos (<5%) pero más frecuentes en carcinoides atípicos (20%)¹¹⁸⁻¹²⁰. El gen p53, localizado en el cromosoma 17p13, es importante en el mantenimiento de la estabilidad genómica, su expresión anormal o pérdida de heterocigosidad, o mutaciones puntuales del locus p53 se encuentran con más frecuencia en tumores neuroendocrinos de alto grado hasta en un 80% de los casos¹¹⁸. Estos diferentes patrones mutacionales entre tumores neuroendocrinos de bajo grado e intermedio y alto grado apoyan la hipótesis de que estos dos grupos son genéticamente diferentes unos de otros^{59, 121}.

Además, recientemente Fernández-Cuesta¹²² publicó que los tumores neuroendocrinos de bajo grado e intermedio, carcinoides pulmonares, muestran mutaciones frecuentes en los genes de

remodelación de la cromatina. En el 40% presentan mutaciones de los modificadores de las histonas y en el 22,2 % de las subunidades SWI/SNF, por lo que concluye que los tumores carcinoides no son lesiones precursoras de tumores neuroendocrinos de alto grado, si no que se tratan de lesiones proliferativas genética y fenotípicamente independientes.

El incremento gradual de anormalidades moleculares a lo largo del espectro de tumores neuroendocrinos pulmonares, se asocia estrechamente al concepto de grado^{106, 123-126}. Este escenario molecular nos ofrece la oportunidad de reevaluar los tumores neuroendocrinos teniendo en mente siempre que, aunque todos los tumores neuroendocrinos son malignos, el grado de malignidad desde el punto de vista clínico ha de ser cuantificado con vistas a administrar un tratamiento personalizado y que este grado de malignidad puede ir paralelo a una serie de factores biológicos y funcionales dentro de los cuales tenemos el sistema de graduación tumoral que puede jugar un papel esencial en el manejo clínico de estos pacientes.

Los carcinoides pulmonares pueden aparecer en el seno del Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-I) en el 5% de los casos. Es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante asociada con el locus 11q13 que predispone al desarrollo de tumores en la hipófisis, páncreas y paratiroides. Puede asociarse a tumores carcinoides pulmonares en el 30% de los casos¹²⁷.

Se ha descrito pérdida de heterocigosidad afectando a varios cromosomas, 1p, 1q23, 3p, 4q, 5q21, 6q, 9p, 10p, 10q, 11q13 (gen MEN-I), 13q13 (gen retinoblastoma), 16q, 17p13 (gen p53) y 22q¹⁵.

2.5.6 Lesiones preinvasivas

2.5.6.1 Tumorlets: Los tumorlets son por definición pequeñas lesiones nodulares peribronquiales con un máximo de 0,5 cm de diámetro y morfología similar al carcinoide típico. El significado real de estas lesiones preinvasivas no es bien conocido y todavía se debate si representan un estadio precoz del carcinoide típico. Son generalmente hallazgos

incidentales y no tienen relevancia clínica en piezas de resección que muestran alteraciones fibroinflamatorias como bronquiectasias, fibrosis o tuberculosis¹²⁸. Están compuestos por agregados celulares uniformes de células redondeadas, ovales o fusiformes. Generalmente son múltiples y bilaterales¹²⁹ y no producen síntomas descubriéndose de forma incidental en las piezas quirúrgicas. Debido a su pequeño tamaño, sólo la palpación minuciosa y disección del tejido permite su identificación. Todo esto conlleva a que su prevalencia esté infraestimada en las series publicadas. Su incidencia real probablemente sea más alta que la de los tumores carcinoides¹³⁰.

La prevalencia en la población general puede inferirse a partir de datos de autopsias¹⁵⁷. En este estudio que recoge 7800 autopsias, se identificaron tumorlets en el 0,2 % de los casos. Eran más frecuentes en pacientes con enfermedades crónicas pulmonares sobre todo bronquiectasias, fibrosis intersticial y otros procesos inflamatorios crónicos. En la serie de Ferolla¹³⁰ que recoge especímenes quirúrgicos de pacientes intervenidos de tumores carcinoides, se encontraron en el 7,3% de los pacientes; sin embargo, al realizar secciones seriadas de las piezas el porcentaje alcanzó el 24%.

Aunque parece evidente que dado su pequeño tamaño no presentan clínica acompañante, existen algunas series publicadas en las que estas lesiones se han asociado a síndromes de hipersecreción hormonal (síndrome de Cushing) o a metástasis ganglionares¹³¹⁻¹³².

Finkelstein¹³³ examinó la delección aleatoria 11q13 en tumorlets y carcinoides bronquiales y sólo la detectó en estos últimos por lo que llegó a la conclusión de que era poco probable que los tumores carcinoides bronquiales se originasen en tumorlets. Sin embargo, otros modelos de estudio han demostrado que la adquisición de alteraciones moleculares puede asociarse a variaciones en la diferenciación en el continuo espectro de los tumores neuroendocrinos¹³⁰.

2.5.6.2 Hiperlasia difusa de células neuroendocrinas idiopática: La DIPNECH (Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hiperplasia síndrome) fue inicialmente descrita en 1953¹³⁴ como múltiples adenomas bronquiales periféricos pero no fue etiquetada como tal hasta 1992 en que Aguayo¹³⁵ publica una serie de 6 pacientes no fumadores (principalmente mujeres) con tos, disnea de esfuerzo y alteraciones en las pruebas de función respiratoria de tipo obstructivo o mixto. En el examen histológico mostraban una hiperplasia y displasia difusa de células neuroendocrinas, múltiples tumorlets carcinoides y fibrosis obliterante peribronquiolar de pequeña vía.

Histológicamente se puede manifestar como: 1) proliferación generalizada de células neuroendocrinas dispersas, 2) agregados nodulares finos (cuerpos neuroendocrinos), y 3) proliferación lineal de células neuroendocrinas.

Aunque generalmente las células neuroendocrinas están confinadas al epitelio bronquial y bronquiolar, estas proliferaciones se pueden extender más allá de la membrana basal y formar tumorlets (agregados celulares < 5 mm) o tumores carcinoides (nódulos \geq 5 mm). La DIPNECH fue reconocida por la clasificación de tumores pulmonares de la OMS de 2015 como lesión preneoplásica¹³⁶. Se desconoce cuál es la proporción de pacientes con DIPNECH que desarrollan un tumor carcinóide. La mayoría de los tumores que se desarrollan en este contexto son típicos y de localización periférica, aunque también se han descrito en ocasiones algún carcinóide atípico con un comportamiento más agresivo¹³⁷.

Existe gran cantidad de procesos en los que podemos encontrar una hiperplasia de células neuroendocrinas de forma reactiva: exposición a tabaco, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, asma, panbronquiolitis difusa, grandes altitudes, bronquiectasias, fibrosis pulmonar y zonas periféricas a tumores carcinoides hasta en el 75% de los casos¹³⁸. Sin embargo, la DIPNECH se considera una proliferación primaria de células

neuroendocrinas frecuentemente acompañada de bronquiolitis obliterante constrictiva. Según la definición de la OMS¹³⁶ se considera una proliferación generalizada de células dispersas, pequeños nódulos (cuerpos neuroendocrinos) o proliferación lineal de células neuroendocrinas que pueden estar confinadas al epitelio bronquial o bronquiolar, incluye la proliferación extraluminal local en forma de tumorlets y se extiende al desarrollo de carcinoides. Sin embargo, esta clasificación no ofrece criterios claros acerca de cuándo esta hiperplasia ha de considerarse primaria, idiopática o preneoplásica.

Recientemente, Marchevsky¹³⁹ publicó una serie de 70 biopsias pulmonares consecutivas y concluye que la presencia de al menos 5 células neuroendocrinas aisladas o en clusters, localizadas en el interior de la membrana basal o en el epitelio bronquiolar de al menos tres bronquiolos en combinación con al menos tres tumorlets carcinoides (y en ausencia de causas de una hiperplasia secundaria o reactiva) puede considerarse diagnóstica de DIPNECH en especímenes quirúrgicos (Figuras 21 y 22).

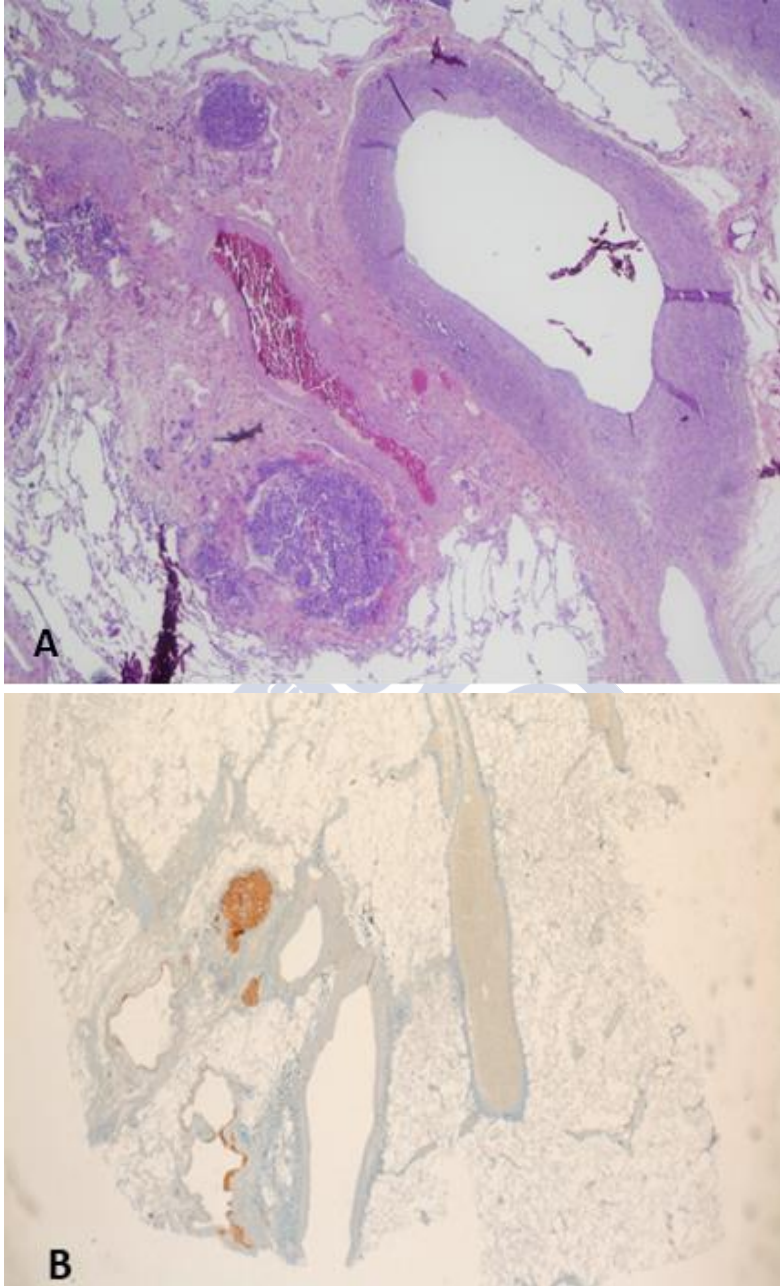


Figura 21: Imagen M.O. (A) Tumorlets en paciente con DIPNECH. (B) Inmunorreactividad para CD 56.

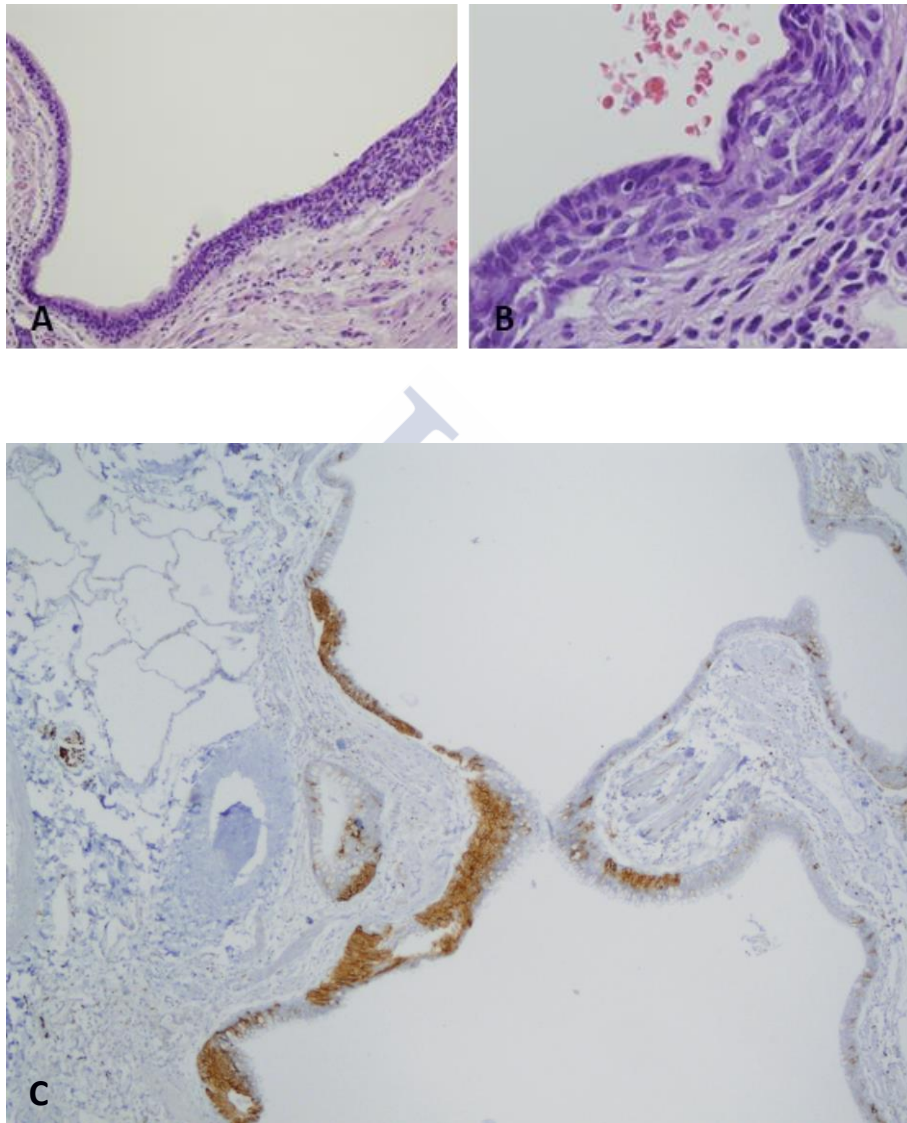


Figura 22: (A) Hiperplasia de células neuroendocrinas en la submucosa bronquiolar. (B) Detalle. (C) Inmunorreactividad para CD 56.

Aunque el diagnóstico de hiperplasia de células neuroendocrinas es histológico, los pacientes con DIPNECH generalmente tienen síntomas clínicos (tos y disnea), obstrucción al flujo aéreo secundario a fibrosis peribronquiolar y bronquiolitis obliterante constrictiva, y hallazgos radiológicos característicos¹³⁴.

Esta bronquiolitis obliterante constrictiva que representa la DIPNECH se caracteriza por un infiltrado inflamatorio moderado, crónico, con engrosamiento de la pared bronquial y fibrosis de las vías afectas que conduce a un estrechamiento progresivo y en los casos más severos a la obliteración completa de la luz bronquial. Se cree que este fenómeno es secundario a la producción de citoquinas por las células neuroendocrinas con potencial fibrosante como la bombesina¹³⁴.

Las DIPNECH expresan como todas las células neuroendocrinas la mayoría de los marcadores de diferenciación celular: cromogranina A, sinaptofisina y CD 56. También expresan aunque en menor intensidad y de forma no específica TTF-1. Se ha publicado también la expresión de SSTR-2 y m-TOR (mammalian target of Rapamycin)¹⁴⁰.

2.6 EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES CARCINOIDES PULMONARES

Los tumores carcinoides pulmonares son neoplasias malignas raras del pulmón que suponen el 25-30% de todos los tumores carcinoides^{26, 78, 141-142} pero sólo el 2-3% de todas las neoplasias primarias pulmonares¹⁴³ siendo los carcinoides atípicos los más infrecuentes^{45, 78, 82, 142}. Éstos representan aproximadamente el 10 % de todos los tumores carcinoides y el 0,1-0,2 % de todas las neoplasias malignas de pulmón¹⁴⁴. La ratio entre carcinoides típicos y atípicos es de 8-10:1.

La primera publicación que estudia la incidencia de los tumores neuroendocrinos fue sobre una serie de autopsias entre 1958-1969 en Suecia¹⁴⁵, con 8,4 casos/100.000 hab/año.

Los tumores carcinoides pulmonares tienen una incidencia en Estados Unidos y Europa de 0,2-2 casos/100.000 hab/año⁴⁵. En los últimos 30 años se ha producido un aumento en su incidencia de aproximadamente un 6% por año^{141, 146}. Este incremento se debe a un mejor conocimiento de este tipo de tumores que condiciona un mayor diagnóstico, los programas de cribado de cáncer de pulmón^{78, 117-149} y un aumento del uso de técnicas de inmunohistoquímica^{45, 141-142, 146}. Esta discrepancia con respecto a los datos publicados en la serie de autopsias previa¹⁴⁵, sugiere que un porcentaje considerable puede permanecer asintomático.

Los carcinoides pulmonares presentan una prevalencia ligeramente mayor en mujeres que en hombres, sobre todo de raza blanca según algunas series publicadas¹⁵⁰⁻¹⁵². Algunos autores han publicado una mayor incidencia de carcinoide atípico¹⁵³⁻¹⁵⁵ en hombres sugiriendo una relación entre la prevalencia en hombres y el mayor grado de agresividad. Se diagnostican entre la 4ª y 6ª década de la vida, sobre los 45 años para los carcinoides típicos y una década más tarde para los carcinoides atípicos^{141, 146, 156-161}. Los carcinoides pulmonares son las neoplasias primarias de pulmón más frecuentes en niños y adolescentes con predominancia del carcinoide típico sobre el atípico¹⁶²⁻¹⁶³.

La prevalencia de los tumores neuroendocrinos pulmonares comparada con los principales tipos de cáncer de pulmón permanece relativamente inmodificada excepto para el carcinoma microcítico o de célula pequeña, que ha mostrado una disminución en la incidencia, al menos en hombres, debido a una disminución en el hábito tabáquico¹⁵.

Con respecto al tabaquismo, su papel en la patogénesis de los tumores carcinoides es incierto en el momento actual^{82, 150, 160}. La mayoría de los pacientes con carcinoides pulmonares nunca han sido fumadores o presentan un índice acumulado bajo^{87, 159, 164-165}, aunque la historia de hábito tabáquico es más frecuente en pacientes con carcinoides atípicos según algunas series publicadas^{87, 155, 166-167}. En contraste, los pacientes con carcinomas neuroendocrinos de célula grande o carcinoma microcítico o de célula pequeña se asocian con historia de tabaquismo importante¹²⁵. Algunos autores¹⁶⁸ ponen de manifiesto que la edad media de presentación de los carcinoides

atípicos es una década más tarde que los típicos y similar a la del carcinoma broncogénico porque se relaciona con el consumo de tabaco.

Los carcinoides pulmonares también se asocian a historia de tumores previos hasta en el 22,4 % de los casos¹⁴¹ (sobre todo urogenital, piel y trato respiratorio). Aunque esta asociación puede deberse a un sobrediagnóstico en pacientes sometidos a seguimiento radiológico⁴⁵, la explicación no está clara. Algunos autores^{87, 169} afirman que esta asociación presumiblemente refleje el hecho de que algunos agentes bioactivos segregados por estas lesiones son conocidos mitógenos para varios tipos celulares. Además, es probable que pasado el tiempo, la acción prolongada de estos factores de crecimiento pueda promover cambios fenotípicos en células susceptibles e inducir la transformación neoplásica.

Un 5% de los casos de carcinoides pulmonares se presentan en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I, generalmente en forma de tumor carcinoide típico y de forma menos frecuente como carcinoide atípico^{127, 130}. En estos casos de asociación al síndrome MEN tipo I, es más frecuente su presentación en mujeres con una ratio 5:1.

Con respecto a la DIPNECH, las características demográficas son diferentes de las hiperplasias reactivas o de los tumores carcinoides. Afectan preferentemente a mujeres con una ratio 10:1, la edad media de presentación es de 58 años y no está asociada al hábito tabáquico. Mientras que, los carcinoides afectan a pacientes más jóvenes y, de forma similar a la hiperplasia neuroendocrina reactiva, no tienen una clara predilección por ningún sexo^{134, 170-171}.

La supervivencia de este tipo de tumores ha disminuido en los últimos 30 años debido a un aumento en el diagnóstico de carcinoides atípicos en detrimento de los carcinoides típicos. Una explicación factible es el auge en la determinación de marcadores neuroendocrinos de forma rutinaria en el examen histopatológico de las lesiones pulmonares de manera que se identifican más carcinoides pulmonares peor diferenciados¹⁵. La distribución de la supervivencia como veremos está íntimamente relacionada con la clasificación histológica.

2.7 EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS TUMORES CARCINOIDES PULMONARES

2.7.1 Presentación clínica

Los tumores carcinoides se presentan en una amplia franja de edad (rango 4-86 años), con una media de edad de 48 años. Como hemos comentado, los pacientes con carcinoides atípicos generalmente se presentan en pacientes de más edad que los carcinoides típicos. La edad media de presentación del carcinóide típico es de 45-50 años mientras que para el atípico es de 10 años más⁸². Así, menos del 10% de los tumores carcinoides son carcinoides atípicos en pacientes menores de 30 años, este porcentaje aumenta gradualmente hasta el 25% en pacientes mayores de 60 años^{172, 173}.

Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida de la localización tumoral. Aproximadamente el 70% de los tumores carcinoides se presentan como lesiones centrales¹⁷⁴, las lesiones de localización periférica corresponden con mayor frecuencia con carcinoides atípicos que las centrales¹⁷².

Los tumores carcinoides centrales se presentan típicamente en pacientes jóvenes (generalmente menores de 40 años) con síntomas de obstrucción segmentaria o lobar generalmente de larga evolución, con tos, neumonías de repetición y expectoración hemoptoica^{45, 82, 150}. Muchos pacientes antes del diagnóstico han sido tratados de forma prolongada de infecciones de repetición y asma^{175, 176}.

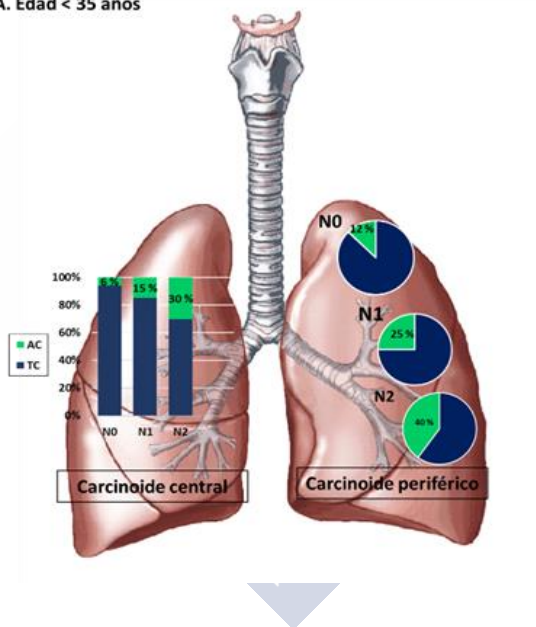
En el 30% de los casos los pacientes están asintomáticos y el tumor carcinóide se descubre de forma incidental. Éstos corresponden en gran medida a lesiones periféricas¹⁵⁰, en la mayoría de los casos carcinoides atípicos, lo que podría explicar, dada la ausencia de clínica, la presentación una década más tarde que en el caso de los carcinoides típicos¹⁷⁷.

Como norma general debemos sospechar un tumor carcinóide en todo paciente menor de 40 años con un tumor central; el diagnóstico es más difícil en el caso de lesiones periféricas. En pacientes jóvenes más del 90% de los carcinoides son carcinoides típicos, mientras que,

en pacientes de más edad (mayores de 50 años) el 20-25% son carcinoides atípicos¹⁷².

Con respecto a la afectación ganglionar al diagnóstico, hasta el 60% de los tumores carcinoides atípicos tienen afectación ganglionar hilio-mediastínica¹⁵⁰. Así, en base a la edad de presentación y afectación ganglionar podemos realizar una orientación diagnóstica¹⁷⁵ (Figura 23).

A. Edad < 35 años



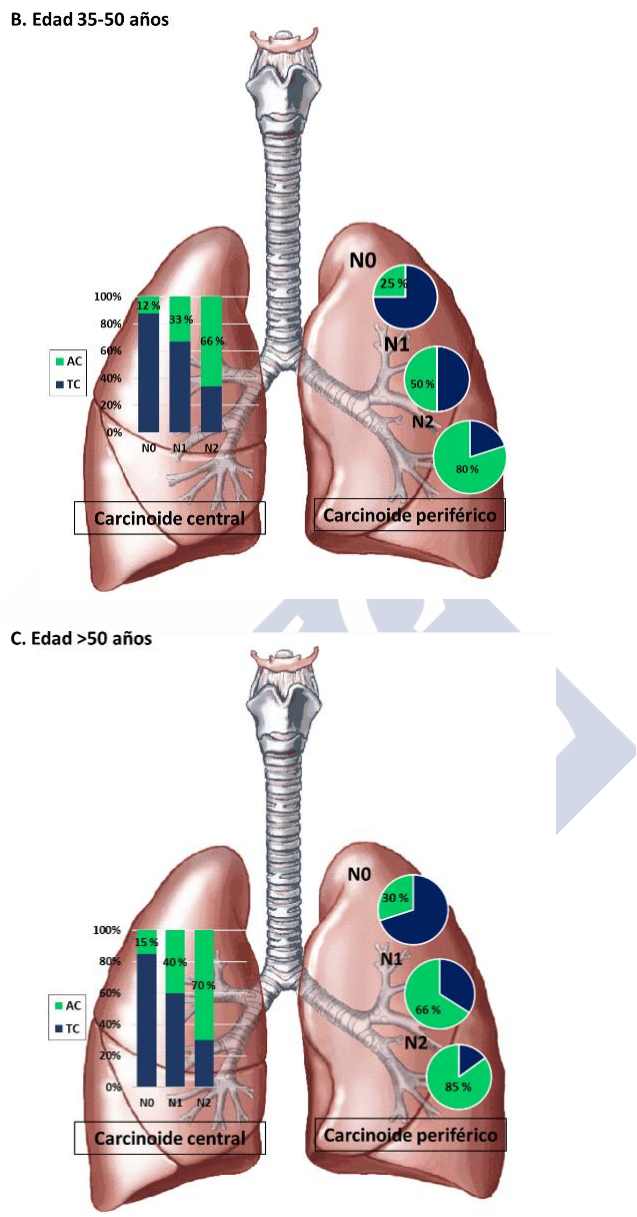


Figura 23: Probabilidad estimada de tumores carcinoides típicos (TC) y atípicos (AC) en función de la edad de presentación, localización anatómica y afectación ganglionar. (A) Edad < 35 años. (B) Edad 35-50 años. (C) Edad > 50 años. Según datos de Detterbeck, 2014¹⁷².

2.7.2 Síndromes paraneoplásicos endocrinos

Los síndromes paraneoplásicos son trastornos que acompañan tanto a tumores malignos como benignos pero que no están directamente relacionados con la invasión tumoral o sus metástasis. Según un estudio publicado por Ferolla¹⁷⁸, hasta el 15% de los tumores carcinoides presentan hipersecreción hormonal clínica o subclínica. Existe una gran variedad de hormonas y péptidos que pueden ser secretados por los tumores pulmonares neuroendocrinos: ACTH, CRH, GHRH, ADH, serotonina, histamina, gastrina, calcitonina, cromogranina A, β -HCG, NSE, bombesina, PTH, IGF-1, IGF-2.

2.7.2.1 Síndrome carcinoide: El síndrome carcinoide se caracteriza clínicamente por diarrea, rubor cutáneo, palpitaciones y sibilancias y está causado por la liberación sistémica de sustancias vasoactivas, en particular, serotonina⁷⁹. Se presenta al diagnóstico en 0,7% de los pacientes con tumores carcinoides pulmonares, aunque durante el seguimiento se pueden presentar hasta en el 2-5% de los casos^{161, 165, 179}. Sin embargo, existen estudios publicados que sugieren que hasta el 10% de los pacientes presentan formas moderadas de diarrea y rubor^{82, 172}. El verdadero síndrome carcinoide se observa en pacientes con metástasis hepáticas¹⁸⁰. En la mayoría de los casos esto se debe a que el tejido pulmonar contiene gran cantidad de la enzima monoaminoxidasa que inhibe la acción de la serotonina. Además, a diferencia de los carcinoides gastrointestinales, la capacidad funcional de los carcinoides pulmonares es menor, se detectan más precozmente y las lesiones de menor tamaño tienen una menor capacidad de síntesis de serotonina. Cuando el tumor desarrolla metástasis hepáticas puede presentar el síndrome carcinoide ya que el hígado no tiene capacidad de metabolizar gran cantidad de serotonina.

En los pacientes con secreción activa, la manipulación del tumor durante los procedimientos diagnósticos invasivos o en

la cirugía puede precipitar una crisis carcinoide que cursa con una vasodilatación sistémica brusca que produce un colapso cardiorrespiratorio^{26, 79}.

No en todos los pacientes se detectan niveles anormales en orina de serotonina y 5-HIAA (ácido 5-hidroxitindolacético), su metabolito, por lo que estas determinaciones no deben realizarse de rutina excepto que exista clínica sugestiva¹⁵, aunque si es positiva, es muy útil para la monitorización de la terapia médica⁷⁹.

Además de la resección quirúrgica completa, los análogos de la somatostatina son efectivos a la hora de controlar la sintomatología y reducir los marcadores bioquímicos de la enfermedad. La presencia de síndrome carcinoide tras la resección tumoral y en ausencia de enfermedad abdominal sugiere una recidiva ganglionar^{180, 181}.

2.7.2.2 Síndrome de Cushing: El hipercortisolismo o síndrome de Cushing está producido por una sobreproducción de la hormona ACTH. Hasta el 10-15% de los casos de síndrome de Cushing son secundarios a una producción ectópica de ACTH por tumores neuroendocrinos pulmonares y en menor medida gastroenteropancreáticos^{145, 182}. Los tumores carcinoides presentan este síndrome en el 6% de los casos¹⁷².

El síndrome de Cushing está asociado a complicaciones severas, sobre todo metabólicas y cardiovasculares, osteoporosis y cambios conductuales. En la mayoría de los casos de secreción ectópica de ACTH producida por un tumor, los niveles de ésta y de cortisol son muy elevados¹⁸⁰.

Se considera que para establecer el diagnóstico de secreción ectópica de ACTH se requieren unos criterios estrictos: resolución del cuadro clínico tras la resección del tumor y/o demostración mediante inmunohistoquímica de ACTH en el tejido tumoral. No siempre son aplicables estos criterios ya que por un lado la resección del tumor primario puede no ser

curativa en tumores diseminados y la inmunohistoquímica en muestras de biopsia puede ser negativa ya que no todas las poblaciones celulares tienen que secretar ACTH¹⁸⁰.

El pulmón es el órgano en el que con más frecuencia se produce una secreción ectópica de ACTH alcanzando el 45%, el 25% corresponde a tumores carcinoides y el 20% a carcinomas microcíticos o de célula pequeña y adenocarcinomas. Si excluimos los carcinomas microcíticos, los tumores carcinoides suponen el 32% de todas las causas de secreción ectópica de ACTH¹⁸³.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de obesidad central, amenorrea en mujeres, hirsutismo, acné, estrías violáceas, hipertensión, alteraciones del metabolismo glicídico, fatiga, debilidad muscular, alteraciones mentales o emocionales, hipopigmentación y acantosis nigricans. La cirugía es el tratamiento de elección.

2.7.2.3 Otros: De forma excepcional se han publicado casos de acromegalia¹⁸⁴ e hiperparatiroidismo. La enfermedad cardíaca valvular atribuible al tumor carcinóide es excepcional y afecta a válvulas derechas^{180, 185}. Se produce cuando la liberación masiva de serotonina y otras sustancias vasoactivas pasan desde la vena cava inferior al corazón derecho iniciando así el proceso patológico que comienza con el depósito de placa a nivel de la válvula tricuspídea y pulmonar.

2.8 DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES CARCINOIDES PULMONARES

2.8.1 Marcadores bioquímicos

Se pueden evaluar diferentes marcadores tumorales en el diagnóstico y seguimiento de los tumores neuroendocrinos pulmonares. Aunque son útiles en el seguimiento, una elevación aislada no es suficiente para el diagnóstico¹⁴⁵.

El marcador más importante es la cromogranina A, un polipéptido de 49 Kd que está presente en los gránulos secretores de las células neuroendocrinas. Dependiendo de la extensión de la enfermedad, los niveles plasmáticos de cromogranina A están aumentados en el 60-100 % de los pacientes con tumores neuroendocrinos¹⁸⁶. La sensibilidad y especificidad de la cromogranina A para la detección de un tumor neuroendocrino oscila según las series publicadas entre el 70-100 %^{187, 188}. Hay que tener cuidado con la interpretación de los resultados de niveles séricos de este marcador en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones, fallo renal o hepático y gastritis crónica ya que de forma basal pueden presentar niveles elevados de cromogranina A.

Aunque el nivel de 5-HIAA en orina es un marcador útil para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos derivados de intestino medio, generalmente es normal en pacientes con tumores neuroendocrinos torácicos. El 5-HIAA es un metabolito de la serotonina relacionado con el síndrome carcinoide. Es más útil la medida de este metabolito que la de la serotonina porque los niveles plasmáticos de ésta varían a lo largo del día en función de la actividad y el nivel de estrés. La especificidad es de 88%¹⁴⁵.

Para muchos tumores neuroendocrinos la enolasa neuronal específica es muy útil. Es un dímero de la enzima glucolítica enolasa que está presente en el citoplasma de las células y su nivel sérico se cree que está en relación con la actividad secretora del tumor¹⁸⁹.

En los pacientes que presentan clínica compatible con un síndrome de Cushing, se recomienda la determinación de cortisol sérico, cortisol libre en orina de 24 horas y niveles de ACTH⁴⁵.

2.8.2 Exploración endoscópica

Dado que la mayoría de las lesiones tienen una localización central, el examen endoscópico de la vía aérea tiene una importancia capital en el diagnóstico histológico de estas lesiones. La visión endoscópica nos ofrece una imagen característica. Típicamente tienen

una superficie lisa, coloración rojiza por su intensa vascularización y cubierta por mucosa (Figura 24).

Este aspecto excluye casi prácticamente otros tumores de la vía aérea excepto los tumores mucoepidermoides que tienen una apariencia similar. La presentación de estas neoplasias es muy parecida en cuanto a distribución demográfica, sintomatología y localización; sin embargo, son 10-20 veces menos frecuentes que los tumores carcinoides^{172, 175}.



Figura 24: Imagen endoscópica de tumor carcinoide típico localizado en bronquio segmentario del lóbulo superior derecho.

La biopsia es segura, en series antiguas se publicó una incidencia de sangrado del 1,4% y episodios de sangrado mayor del 0,3%⁷⁹. La administración preventiva de una solución de epinefrina diluida antes y después de la toma de biopsia de una lesión sospechosa puede disminuir considerablemente el riesgo de sangrado severo. Series más recientes demuestran que la biopsia endobronquial de un tumor carcinóide puede realizarse con seguridad¹⁹⁰. El diagnóstico histológico se consigue en aproximadamente el 70 % de los casos. En el 10% de los casos se llega a un diagnóstico erróneo, sobre todo de carcinoma de célula pequeña o carcinoma escamoso.

En la actualidad, no existe suficiente evidencia sobre el valor añadido de las nuevas técnicas broncoscópicas (ecobroncoscopia, broncoscopia con fluoresceína y microbroncoscopia) para aumentar la sensibilidad de la técnica específicamente en los tumores carcinoides bronquiales^{191, 192}.

Llegar a un diagnóstico definitivo prequirúrgico es más difícil en el caso de los carcinoides atípicos¹⁷² ya que se necesitan al menos 2 mm² de tumor bien preservado para la realización del diagnóstico, aunque como ya hemos visto, en estos casos es útil la determinación de Ki-67 en la muestra citológica o histológica.

2.8.3 Estudios de imagen

Los objetivos de la evaluación inicial incluyen la identificación y localización del tumor primario y la extensión de la enfermedad. La técnica de elección inicial es la tomografía computarizada (TC)^{45, 193}.

Los carcinoides típicos y atípicos tienen las mismas características radiológicas, las cuales dependen del tamaño y localización de la lesión. Aproximadamente el 70% de los tumores carcinoides se originan en localización central, en bronquio principal, lobar o segmentario y no presentan una distribución lobar característica¹⁹⁴ aunque con más frecuencia afectan al lóbulo medio y lingula¹⁷⁴ (Figura 25). Con respecto a la lateralidad, el 60% se localizan en el pulmón derecho y particularmente en el lóbulo medio²⁶.

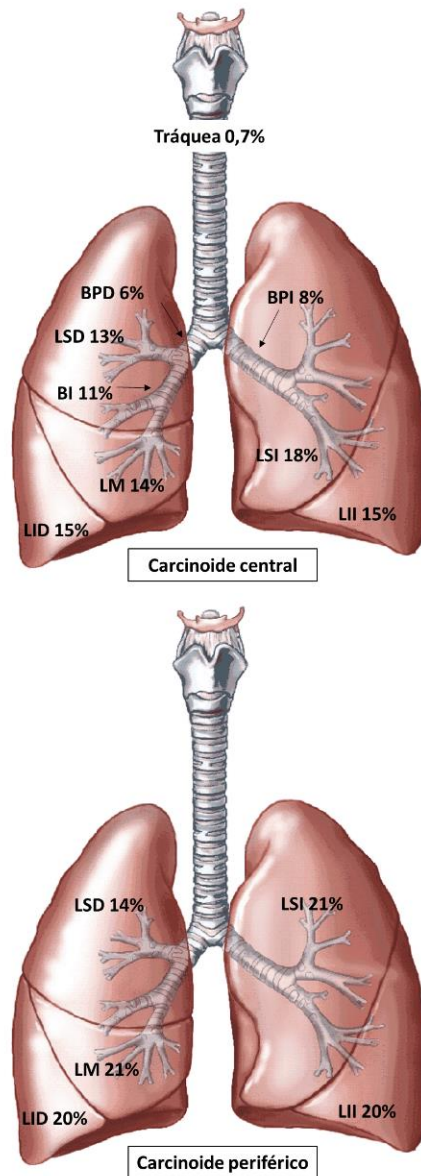


Figura 25: Distribución anatómica de tumores carcinoides centrales y periféricos según datos de Detterbeck, 2014¹⁷² (BPD: bronquio principal derecho; LSD: lóbulo superior derecho; LM: lóbulo medio; LID: lóbulo inferior derecho; BI: bronquio intermediario; BPI: bronquio principal izquierdo; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo).

Los hallazgos radiológicos incluyen:

- Masa hilar o perihiliar.
- Nódulo endobronquial.
- Hallazgos relacionados con obstrucción bronquial.
- Nódulos periféricos.

La cavitación y los derrames pleurales no son hallazgos comunes en los tumores neuroendocrinos pulmonares¹⁴⁵.

- **MASA HILIAR O PERIHILIAR:** Los carcinoides bronquiales centrales se manifiestan con más frecuencia como una masa hilar o perihiliar. Estas masas generalmente tiene unos contornos bien definidos, son redondeadas u ovoides y puede aparecer con un contorno ligeramente lobulado (Figura 26). En ocasiones pueden presentarse como lesiones fusiformes con el eje largo paralelo al bronquio adyacente o a las ramas arteriales pulmonares¹⁷⁷.

Son comunes las calcificaciones excéntricas, especialmente en los tumores carcinoides centrales, con focos de calcificación e incluso osificación demostrados en estudios histológicos hasta en el 30% de los casos. Estas calcificaciones generalmente no se identifican en la radiología convencional pero sí fácilmente en la TC. Pueden aparecer en ocasiones con calcificaciones difusas simulando una broncolitiasis¹⁹⁵. De hecho, se ha sugerido que puede realizarse casi el diagnóstico de un tumor carcinoide ante la presencia de una lesión central, de contornos bien definidos que obstruye o deforma el bronquio adyacente y presenta calcificaciones difusas¹⁹⁴.

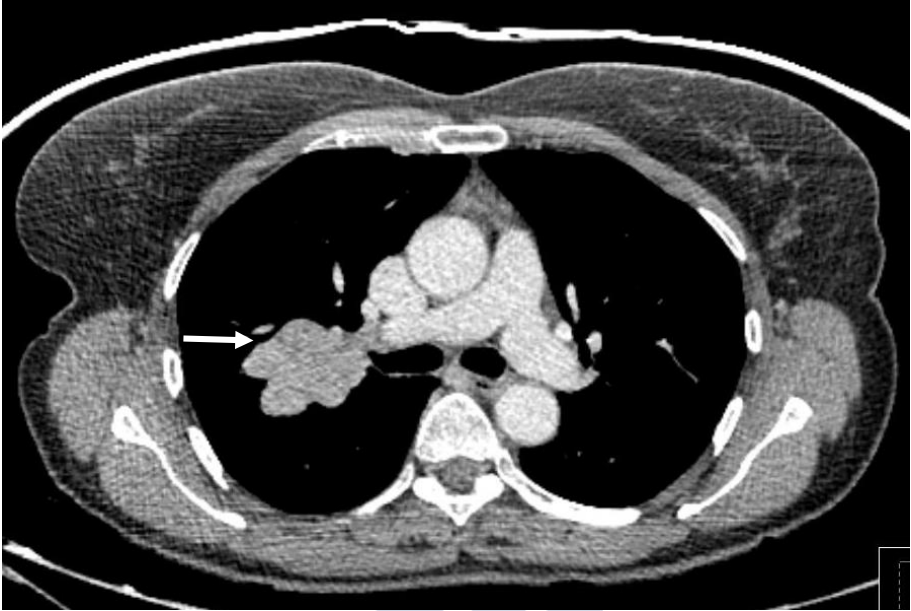


Figura 26: Imagen de TC en paciente con tumor carcinoide central con contornos bien definidos y ligeramente lobulados.

Los tumores carcinoides característicamente están muy vascularizados y muestran realce con la administración de contraste. Este comportamiento es particularmente útil para diferenciarlo de la atelectasia obstructiva adyacente que presenta en ocasiones, aunque no es patognomónico de este tipo de lesiones y no permite excluir un carcinoma broncogénico¹⁹³.

- **LESIONES ENDOBRONQUIALES:** Los tumores carcinoides centrales generalmente se manifiestan con cierto grado de componente endobronquial (Figura 27). Aunque la mayoría de estos tumores son primariamente lesiones endobronquiales, se extienden hacia el parénquima adyacente recordando a la silueta de un “iceberg”¹⁹⁴: lesiones con un componente extraluminal dominante y una pequeña porción endoluminal.

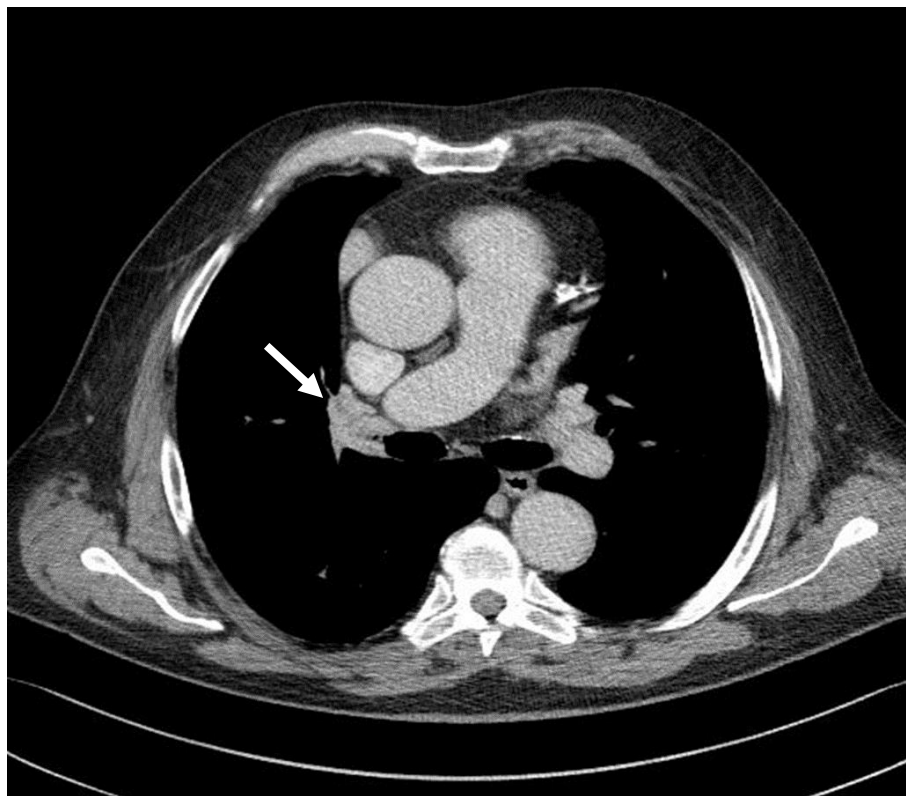


Figura 27: Imagen de TC de paciente con tumor carcinoide endobronquial a nivel de bronquio lobar superior derecho.

- **HALLAZGOS RELACIONADOS CON LA OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL:** A causa de la localización central de la mayoría de estos tumores, los estudios radiológicos iniciales generalmente reflejan signos de obstrucción bronquial. Cuando el tumor alcanza el tamaño suficiente, ocluye parcialmente la luz bronquial dando lugar a atrapamiento aéreo en la espiración e hiperinsuflación debido a un mecanismo valvular.

En la mayoría de los casos, la obstrucción es completa, dando lugar a la aparición de atelectasias y neumonías postobstructivas. Los estudios radiológicos demuestran el característico aumento de densidad homogéneo confinado a

un lóbulo o a uno o más segmentos, generalmente asociado a una considerable pérdida de volumen¹⁷⁷. También pueden presentar una impactación mucosa distal al tumor que radiológicamente se traduce en una imagen en “dedos de guante” cuando los bronquios contiguos están dilatados¹⁷⁷ (Figura 28).

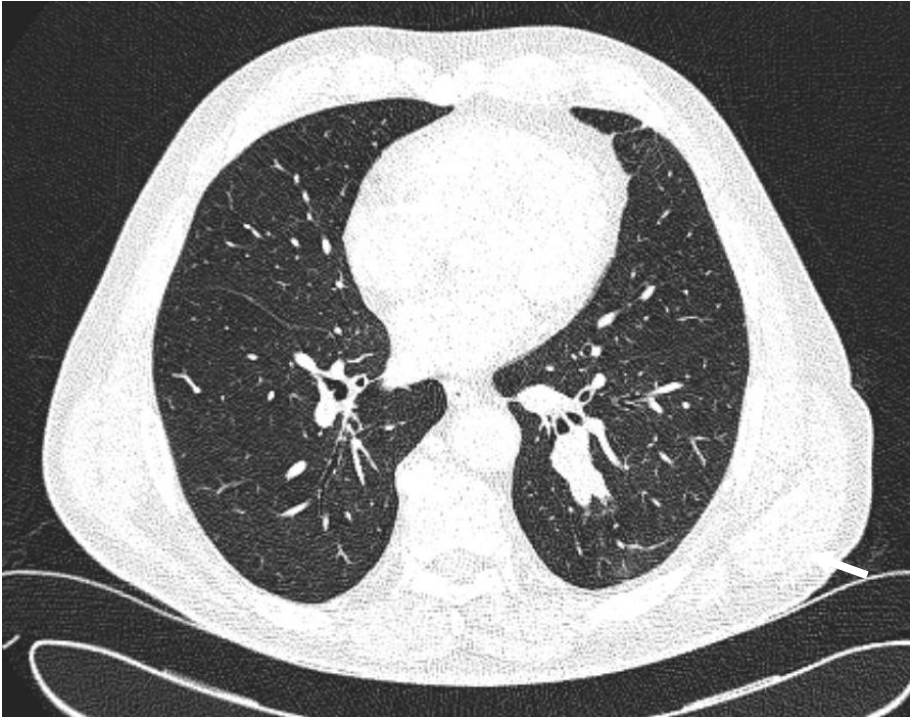


Figura 28: Imagen TC de tumor carcinoide en bronquios segmentarios del lóbulo inferior izquierdo que produce impactación mucosa distal con imagen en “dedo de guante”.

Las infecciones de repetición distales a la obstrucción tumoral pueden dar lugar a la aparición de bronquiectasias o un absceso pulmonar.

- **NÓDULOS PERIFÉRICOS:** El 20-30% de los casos de tumores carcinoides pulmonares se presentan como un nódulo pulmonar solitario en la periferia del pulmón distal al

bronquio segmentario. Las lesiones generalmente son redondeadas u ovoides con contornos lisos y lobulados. Los tumores carcinoides típicos periféricos son generalmente lesiones pequeñas de muy lento de crecimiento, mientras que los carcinoides atípicos habitualmente se presentan como lesiones de mayor tamaño.

Tanto los carcinoides típicos como atípicos pueden asociarse a adenopatías hiliares o mediastínicas, bien por afectación metastásica o reactivas a neumonías recurrentes.

Una mención especial merece el diagnóstico radiológico de la DIPNECH; los hallazgos de TC incluyen una atenuación en mosaico, el engrosamiento de la pared bronquial, la presencia de bronquiectasias e impactaciones mucosas. Sin embargo, la atenuación en mosaico con zonas de atrapamiento aéreo, que es debida a la bronquiolitis constrictiva y se caracteriza por un patrón de baja atenuación pulmonar mezclada con zonas de ventilación normal, es uno de los hallazgos predominantes¹⁹⁶ (Figura 29).

El crecimiento de células neuroendocrinas se puede manifestar como agregados nodulares de diferentes tamaños en el parénquima pulmonar. Ésta es la manifestación radiológica más frecuente y de hecho puede ser la única. Más del 60% de pacientes con DIPNECH tienen nódulos múltiples, generalmente con una única o pocas lesiones dominantes correspondientes a tumores carcinoides y opacidades nodulares bronquiolocéntricas que se corresponden a tumorlets^{134, 196}.



Figura 29: TC de paciente con diagnóstico histopatológico de DIPNECH en el que se evidencia múltiples lesiones puntiformes sobre un parénquima pulmonar con áreas de atenuación en mosaico.

En el contexto clínico adecuado (mujer de mediana edad, no fumadora, con un patrón ventilatorio obstructivo o mixto) y radiológico (combinación de nódulos pequeños, hallazgos de bronquiolitis constrictiva y atenuación en mosaico) debe sugerirse el diagnóstico de DIPNECH, y aunque la biopsia transbronquial puede ofrecer el diagnóstico, la biopsia quirúrgica es el "gold standard"¹⁷⁰.

2.8.4 Evaluación funcional por imagen

2.8.4.1 Gammagrafía de receptores de somatostatina

La imagen funcional con radiofármacos es una importante herramienta diagnóstica ya que un porcentaje importante de tumores neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina en su superficie¹⁹⁷. La gammagrafía de receptores de somatostatina está indicada en la detección y localización de tumores neuroendocrinos o sus metástasis,

estadificación tumoral, seguimiento para evaluación de recurrencias y la selección de pacientes con lesiones metastásicas para terapia con radionúclidos dirigida a receptores^{193, 198-200}.

La somatostatina es un péptido regulador ampliamente distribuido en el cuerpo humano, en particular en el sistema nervioso central y periférico, en las glándulas endocrinas, en el sistema inmune y en el tracto gastrointestinal. En todos los tejidos la acción de la somatostatina está mediada a través de receptores de membrana (existen 5 tipos, sst1-sst5). Sólo el sst2, sst5 y en algunas ocasiones el sst3 tienen afinidad por el análogo sintético de la somatostatina (octreótide octapéptido)¹⁹⁸.

Los receptores de somatostatina se expresan en varios tejidos humanos normales como cerebro, hipófisis, tracto gastrointestinal, páncreas, tiroides, bazo, riñón, células del sistema inmunitario, vasos sanguíneos y sistema nervioso periférico¹⁹⁸. Los receptores de somatostatina se han identificado *in vitro* en una gran variedad de neoplasias. En los tumores neuroendocrinos en particular, encontramos una alta densidad de receptores de somatostatina: adenomas hipofisarios, tumores de islotes panceáticos, tumores carcinoides, feocromocitomas, paragangliomas, carcinomas medulares de tiroides y carcinomas de célula pequeña²⁰¹. Los tumores neuroendocrinos muestran diferentes grados de densidad de receptores de somatostatina en función de la diferenciación tumoral, así los tumores más diferenciados expresan una mayor densidad de receptores²⁰². Sin embargo, el 35% de los tumores carcinoides pulmonares no expresan receptores de somatostatina, y la positividad es débil y similar a la observada en áreas inflamatorias²⁰³. Los tumores del sistema nervioso central también expresan una alta densidad de receptores de somatostatina. Además, también existen tumores que no tienen su origen en células endocrinas o neurales tales como el linfoma, carcinoma de mama,

carcinoma de células renales, hepatocarcinoma, carcinoma de próstata, sarcoma y carcinoma gástrico pueden expresar receptores de somatostatina. En la mayoría de estos tumores el subtipo que con más frecuencia expresan es el sst2¹⁹⁸.

Además tenemos que tener en cuenta que existen lesiones no tumorales que pueden expresar receptores de somatostatina tales como los granulomas sarcoideos o en vasos sinoviales de pacientes afectados de artritis reumatoide²⁰⁴.

A pesar de los datos aportados con anterioridad existen autores que recomiendan el uso de la gammagrafía para receptores de somatostatina usando ¹¹¹In-octotride (Octreoscan) para la estadificación preoperatoria y seguimiento de pacientes con tumores carcinoides bronquiales ya que alcanza una sensibilidad del 90% y especificidad de 83% para detectar lesiones primarias y metastásicas^{145, 150, 199, 203, 205-206}. Sin embargo, debido a su baja resolución espacial, esta técnica tiene problemas para detectar lesiones pequeñas con baja densidad de receptores²⁰⁶.

2.8.4.2 Uso de tomografía por emisión de positrones (PET).

Aunque el uso de la PET con ¹⁸F- fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG-PET) se ha generalizado en la práctica clínica en la estadificación del carcinoma broncogénico y en el estudio del nódulo pulmonar solitario²⁰⁷ con una sensibilidad global del 96-97%^{208, 209}, su papel en la estadificación de los tumores carcinoides no está bien establecido ya que existen determinados rasgos biológicos de estas lesiones que condicionan la eficacia de esta prueba^{150, 172, 210}. La ¹⁸FDG típicamente se acumula en las células con un elevado metabolismo glicídico traduciendo la tasa de proliferación tumoral. Dado que los tumores carcinoides, sobre todo los típicos tienen un bajo consumo glicídico, la PET podría tener un uso limitado en este tipo de tumores²¹¹⁻²¹³.

Sin embargo, se ha postulado que, usando diferentes marcadores, podría tener un papel potencial en el manejo de estos tumores ya que podría determinar anormalidades funcionales incluso antes de que los tumores sean morfológicamente evidentes por técnicas de imagen convencional^{202, 214}. Se han propuesto diferentes radiotrazadores en la evaluación de los tumores neuroendocrinos: ¹⁸F-FDG y análogos de somatostatina marcados con ⁶⁸Ga-DOTA-péptidos (⁶⁸Ga 1, 4, 7, 10 tetraazacyclododecan-*N*, *N'*, *N''*, *N'''* tetraacético) sobre todo para el estudio de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados.

En cuanto al papel del ¹⁸F-FDG PET-TC, sabemos que el desarrollo del PET-TC integrado ha contribuido en gran medida a delimitar anatómicamente áreas de mayor captación de radiotrazador. Si partimos de la premisa de que tumores de lento crecimiento como los tumores carcinoides bronquiales presentan un bajo consumo de glucosa en comparación con otras neoplasias pulmonares^{213, 215}, podríamos deducir que es una herramienta con un valor limitado en el diagnóstico de estos tumores. El primer trabajo sobre el uso de la PET-TC en tumores carcinoides se publicó en 1998 por Erasmus²¹¹. Recogía una serie muy corta en la que la práctica totalidad de los tumores no presentaban una captación de glucosa elevada o eran hipometabólicos. Estudios posteriores^{212, 213, 215-218} muestran datos muy distintos con valores de sensibilidad para la detección de tumores carcinoides que oscilan entre el 48 y el 100% (Tabla 7).

Tabla 7: revisión del uso de ^{18}F -FDG PET-TC en la evaluación de los tumores carcinoides

Autor	n	Histología	Tasa detección (%)
Krüger ²¹³ , 2006	15	12 TC; 1 AC	54%
Daniels ²¹⁶ , 2007	16	11 TC, 5 AC	75%
Chong ²¹⁵ , 2007	7	2 TC, 5 AC	86%
Kayani ²¹² , 2009	13	11 TC, 2 AC	69%
Jindal ²¹⁷ , 2011	20	13 TC, 7 AC	70%
Stefani ²¹⁸ , 2013	25	24 TC, 1 AC	48% (SUV _{max} >2,5) 96% (SUV _{max} >1,5)

TC: Carcinoide típico; AC: Carcinoide atípico

Si tenemos en cuenta que los tumores carcinoides presentan una actividad metabólica más baja que el carcinoma broncogénico, algunos autores²⁰² consideran que deberíamos aplicar un valor de corte más bajo en la evaluación de la captación de ^{18}F -FDG. Por lo tanto, el valor de corte de 2,5 no parece adecuado para la valoración de los tumores carcinoides. De hecho si se utilizase el valor de corte de 1,5 disminuiría la tasa de falsos negativos drásticamente en las series comentadas con anterioridad.

Con respecto al subtipo histológico, deberíamos suponer que dado que el consumo de glucosa está íntimamente relacionado con la tasa de proliferación, las formas atípicas deberían tener una sensibilidad en la tasa de detección mediante PET más próximo al carcinoma broncogénico que al carcinoide típico. Estudios recientes confirman que la sensibilidad parece ser mayor para los carcinoides atípicos en comparación con los típicos (80% vs 73%)²¹⁶. Otro estudio retrospectivo posterior²¹⁹, no sólo confirmó que el tumor carcinoide atípico presenta una mayor captación de glucosa que el típico con diferencias estadísticamente significativas,

sino que además, demostró que las lesiones que presentaban un SUV_{max} (maximum standardized uptake value) ≥ 6 , tenían un valor predictivo mayor de 95% para diferenciar los subtipos histológicos de tumores carcinoides. En la línea de estas series, se publicó en 2011 un estudio¹⁹⁹ que comparaba la sensibilidad de esta técnica en esta estirpe tumoral en relación con el índice de proliferación Ki-67 obteniendo diferencias estadísticamente significativas con tasas de falsos negativos muy bajas en tumores con un índice de proliferación mayor o igual al 10%.

En conclusión, la sensibilidad de ^{18}F -FDG PET-TC es subóptima para la identificación de todos los tumores carcinoides. Además, aunque el valor de captación de los tumores carcinoides atípicos es significativo, los tumores carcinoides típicos se asocian a SUV_{max} muy bajos por lo que la sensibilidad en estos subtipos es muy baja.

Otro radiotrazador usado es el ^{68}Ga -DOTA-péptido. Dado que los tumores neuroendocrinos muestran diferentes grados de densidad de receptores de somatostatina en función de la diferenciación tumoral (los tumores más diferenciados, tumores carcinoides típicos, expresan una mayor densidad de receptores), se están desarrollando nuevos radiofármacos trazadores de especial afinidad por los receptores de somatostatina para la obtención de imágenes con PET y PET-TC²⁰².

El ^{68}Ga -DOTA péptido incluye en su estructura una parte activa que se liga a receptores de somatostatina (DOTA 0-Phe1-Tyr3-octetrido [DOTA-TOC], DOTA 0-Tyr3-octetrido [DOTA-NOC] Y dota-Tyr3-octetotato [DOTA-TATE]), un quelante (DOTA) y un isótopo radiactivo. La diferencia más relevante entre estos tres compuestos es el grado de afinidad por los diferentes subtipos de receptores de somatostatina, aunque todos pueden unirse a los más habitualmente expresados sst2 y sst5²⁰².

Desde un punto de vista práctico, el radiofármaco ^{68}Ga -DOTA-péptido presenta varias ventajas: la captación no depende del metabolismo celular y nos proporciona información sobre la intensidad de expresión de receptores con implicaciones directas en el tratamiento²⁰². Además, la PET con ^{68}Ga -DOTA-péptidos con fusión de imágenes de TC tiene una resolución superior y mejora la localización anatómica ofreciendo importantes ventajas frente a la gammagrafía clásica con pentatreótido marcada con ^{111}In ^{206, 212}.

Se han publicado varios estudios que han demostrado las ventajas de este radiotrazador en PET-TC en el estudio de los tumores neuroendocrinos incluyendo a los tumores carcinoides bronquiales^{206, 212, 214, 217, 220-221}, aunque el número es escaso y es una técnica sólo disponible en centros especializados. En todos los casos demostraron una tasa de falsos negativos muy baja con valores de sensibilidad por encima del 90% y siempre mayor que con el Octreoscan con ^{111}In . Hay que tener en cuenta que algunos casos de falsos negativos con ^{68}Ga -DOTA-péptidos PET-TC resultan de la baja expresión de receptores de somatostatina por algunos tumores neuroendocrinos. Por otro lado, las lesiones inflamatorias pueden dar lugar a resultados falsamente positivos con ^{68}Ga -DOTA-péptidos PET-TC ya que sabemos que las células inflamatorias pueden expresar receptores de somatostatina²⁰².

Recientemente se ha publicado un metanálisis²²² que confirma los datos anteriores, aunque dado el escaso número de casos en las series publicadas, es preciso la realización de nuevos estudios para definir el papel de esta herramienta diagnóstica en el manejo de los tumores neuroendocrinos.

Dadas las limitaciones de las técnicas anteriores en la evaluación de los tumores carcinoides, bajo consumo glicídico en tumores carcinoides típicos y baja sobreexpresión de receptores de somatostina en tumores

carcinoides atípicos, la comunidad científica²⁰² ha comenzado a investigar la posibilidad de usar ambas técnicas con un doble trazador combinado (^{68}Ga -DOTA-péptidos y ^{18}F -FDG) para la evaluación de tumores neuroendocrinos mediante PET-TC de manera que pueda realizarse una predicción del subtipo de tumor neuroendocrino en el estudio preoperatorio.

En base a la literatura revisada^{202, 212, 217}, utilizando PET-TC de doble trazador en el estudio de los tumores carcinoides bronquiales, los autores encontraron una afinidad inversa por ambos radiofármacos demostrando una buena correlación entre el grado tumoral y el nivel de captación. El patrón más frecuente del tumor carcinoide típico es un alto nivel de captación usando el radiotrazador con análogos de somatostatina y muy baja captación de ^{18}F -FDG; mientras que, los tumores carcinoides atípicos generalmente presentan un elevado valor de captación de ^{18}F -FDG y baja o moderada captación de análogos de somatostatina.

Una ventaja que demuestra el ^{68}Ga -DOTA-péptidos frente al ^{18}F -FDG es que permite realizar un diagnóstico diferencial por imagen del tumor frente a la neumonitis distal o atelectasia postobstructiva²¹².

Aunque parece que la combinación de análogos de somatostatina marcados con ^{68}Ga y ^{18}F -FDG PET-TC pueda ser útil para predecir el subtipo histológico cuando se sospecha un tumor carcinoide bronquial²²³, es necesaria la realización de más estudios prospectivos que incluyan un mayor número de pacientes y que correlacionen el valor de captación de análogos de somatostatina marcados con ^{68}Ga y el grado tumoral medido con el índice de proliferación Ki-67.

2.9 ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS PULMONARES

Los carcinoides pulmonares en el pasado fueron excluidos de las guías de estadificación del AJCC basadas en los descriptores TNM. Sin embargo, recientes estudios mostraron que estos descriptores también tienen un valor pronóstico en este grupo de tumores por lo que se ha adoptado para su estadificación la 7ª edición de las recomendaciones de la AJCC/IASLC siguiendo los mismos criterios que se aplican al carcinoma broncogénico²²⁴ (Tabla 8).

Desde que en 1998 la IASLC inició el proyecto para revisar los descriptores TNM del sistema de estadificación, se reclutaron más de 100.000 casos de carcinoma broncogénico²²⁵. Aunque no se había incluido específicamente en los criterios de reclutamiento la histología de carcinoides, se recogieron más de 500 casos. En la tercera edición del suplemento de la clasificación TNM publicada en 2003 por la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer)²²⁴ especificaba literalmente: “aplicable a todos los tipos de carcinoma incluyendo el carcinoma microcítico o de célula pequeña; sin embargo, no son aplicables a tumores carcinoides”.

Tabla 8: 7ª Edición clasificación TNM de los tumores neuroendocrinos pulmonares de AJCC 2010

Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro
T1b	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor diámetro

Tumor primario (T)	
T2	Tumor >3 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤ 5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero no afecta al pulmón entero
T2a	Tumor >3 cm pero ≤ 5 cm en su mayor diámetro
T2b	Tumor >5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro
T3	Tumor >7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral
N (ganglios linfáticos regionales)	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares
M (metástasis a distancia)	
Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No existen metástasis a distancia
M1a	Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno
M1b	Existen metástasis a distancia

A pesar de esta publicación, la mayoría de las series^{125, 160, 165} que se publicaron en los años siguientes utilizaban el sistema de estadificación TNM y demostraron que existían diferencias en el pronóstico en función de los estadíos. Por esta razón, en la preparación de la nueva clasificación se incluyó como objetivo valorar si el sistema TNM era adecuado para establecer grupos pronósticos en los carcinoides bronquiales.

Se analizaron los casos de tumores carcinoides bronquiales típicos y atípicos incluidos en la base de datos de SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) y la IASLC alcanzando un total de 1437 casos resecados quirúrgicamente. Tras el análisis estadístico observaron una correlación entre el aumento de los descriptores TNM y una disminución progresiva de la supervivencia²²⁴.

El tumor carcinoide típico se diagnostica con más frecuencia en estadio I (80-90%); sin embargo, el carcinoide atípico generalmente es más agresivo y sólo el 50% de los pacientes están en estadio I al diagnóstico¹⁴¹ y con más frecuencia que el caso de tumores carcinoides típicos se disemina a los ganglios linfáticos regionales, de hecho el 20% de los carcinoides atípicos se presentan como tumor diseminado al diagnóstico²²⁶. Este hecho refleja indirectamente la importancia de la agresividad histológica como un factor determinante en el tamaño tumoral y la afectación ganglionar de estos tumores. La tasa de afectación hilio-mediastínica en estudios previos publicados¹⁵⁰ es de 20-60% para los carcinoides atípicos, mientras que en el caso de los tumores carcinoides típicos la probabilidad de afectación ganglionar mediastínica es de hasta el 13%^{142, 166} condicionando una reducción en la supervivencia esperada, sobre todo en el caso de los tumores carcinoides atípicos, ya que tal y como publicó el grupo EMETNE (Grupo cooperativo español para el estudio de los tumores neuroendocrinos)^{153, 227} el valor pronóstico de la afectación ganglionar viene marcado por la clasificación histológica.

Las metástasis a distancia, generalmente localizadas en hueso, glándulas suprarrenales, hígado y cerebro, son raras aunque se presentan con más frecuencia en los carcinoides atípicos (21% vs 3%)¹⁴².

2.10 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES CARCINOIDES PULMONARES

2.10.1 Resección quirúrgica

Los tumores neuroendocrinos pulmonares incluyen, como hemos visto, un espectro de tumores con diferente agresividad y comportamiento por lo que precisan un abordaje terapéutico diferente para cada subtipo histológico. La piedra angular del tratamiento de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados o carcinoides pulmonares es la resección quirúrgica^{15, 26, 172, 175} basada en el principio general de resección completa con preservación de la mayor cantidad de tejido posible^{160, 228}. Es particularmente la extensión del tratamiento quirúrgico y la realización de la linfadenectomía lo que ha centrado el debate en los últimos años²²⁹.

La resección quirúrgica recomendada por la mayoría de los autores es la lobectomía^{142, 153, 227, 229-231}. En los casos de tumores centrales se recomienda evitar la realización de neumonectomías¹⁶⁸ y considerar las resecciones broncoplásticas para preservar parénquima pulmonar funcional.

Desde la publicación de los artículos de Price-Thomas²³² y Paulson y Shaw²³³ hace más de 50 años, el uso de las **resecciones broncoplásticas** ha ido en aumento hasta convertirse en un procedimiento quirúrgico habitual demostrando buenos resultados oncológicos y funcionales en el cáncer de pulmón^{234, 235}. Las series publicadas con tumores carcinoides pulmonares han demostrado que pueden considerarse seguras, con baja morbilidad, y oncológicamente efectivas al no asociarse a un aumento en el riesgo de recurrencias^{79, 236-237}. El estado del árbol bronquial distal es extremadamente importante. Son lesiones de lento crecimiento y la progresión local de larga evolución puede favorecer la infección crónica del parénquima²³⁸. En los casos en los que existe una oclusión completa de la luz bronquial, puede recanalizarse mediante técnicas broncoscópicas para drenar la vía aérea distal, siendo posible así valorar la función del pulmón distal y los límites de la tumoración^{236, 239}.

Con respecto a las **resecciones sublobares**, todos los autores coinciden que no se consideran indicadas en el caso de los carcinoides atípicos debido a su peor pronóstico^{161, 230, 240}. Con respecto a los carcinoides típicos, Yendamuri en 2011²⁴¹ basándose en los datos de la SEER publicó una serie que incluía más de 3000 pacientes con tumores carcinoides típicos tratados quirúrgicamente. Tras el análisis de casos pareados por edad, sexo, raza y estadio no encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en función del tipo de resección realizada (resección sublobar vs. resección reglada), por lo que concluye que la resección sublobar es una alternativa razonable en el tratamiento de los carcinoides típicos periféricos siempre que se realice cuidando los principios oncológicos fundamentales: márgenes de resección adecuados y muestreo ganglionar. Ferguson²⁴⁰ en la misma línea que el autor anterior sugirió que las resecciones sublobares deberían considerarse en el caso de tumores carcinoides típicos periféricos ya que no se asocian a un aumento en el porcentaje de recidivas locales y la supervivencia es excelente. Los grupos de Fox, Raz y Machuca²⁴²⁻²⁴⁴ tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de tumores carcinoides típicos periféricos en función de la extensión de la resección quirúrgica. Hay que interpretar todos estos datos con cautela debido a un sesgo de selección ya que en muchos de los casos se reserva esta técnica para pacientes con comorbilidad funcional o cardiológica por lo que sería necesario la realización de estudios randomizados. Otros autores, sin embargo, recomiendan incluso en estos casos la realización de una resección anatómica con una disección ganglionar sistemática^{45, 152-153, 161, 245-246}.

Con respecto a la **linfadenectomía**, la mayoría de los autores^{45, 152-153, 161, 165, 245, 247-248} recomiendan la realización de una disección ganglionar sistemática tal como se indica para el carcinoma broncogénico²⁴⁹. Se basan en el porcentaje de afectación ganglionar hiliomedial en ambos subtipos de carcinoides, que puede alcanzar hasta el 25% de casos de carcinoides típicos y más del 50% de los carcinoides atípicos^{26, 45, 82, 229, 250}. Rea publicó en 2007 que la linfadenectomía sistemática en tumores carcinoides se asociaba a una disminución en el número de recurrencias comparadas con una

cohorte histórica¹⁶¹. De igual manera, en la serie multicéntrica del EMETNE publicada en 2014²³⁰ demostraron que la afectación ganglionar y el riesgo de recurrencia van íntimamente ligados en el caso de los tumores carcinoides atípicos.

2.10.2 Resecciones endobronquiales

La primera resección endobronquial de un tumor carcinóide se realizó por Chevalier Jackson en 1914. Desde entonces, se han aplicado con éxito una amplia variedad de estrategias de resección broncoscópica de tumores carcinoides, incluyendo láser Nd-YAG o crioterapia, en pacientes seleccionados con tumores carcinoides típicos centrales y pediculados. Se han publicado series con buenos resultados tras periodos de seguimiento de 5 años con un escaso número de recidivas²⁵¹⁻²⁵⁵. Aunque es importante realizar una adecuada selección de los pacientes, ya que sólo el 5-10% de los tumores carcinoides se presentan como lesiones polipoideas endobronquiales sin extensión a la pared cartilaginosa, éste es considerado el factor determinante del éxito de este procedimiento^{252-253, 256}. Dentro de los criterios de selección, Van Boxem¹⁹⁰ incluye los carcinoides típicos accesibles a fibrobroncoscopia, ausencia de extensión a la pared bronquial, ausencia de afectación ganglionar y buena visualización del margen distal del tumor.

Sin embargo, a pesar de los buenos resultados publicados, la escisión endoscópica con láser en tumores carcinoides típicos debe considerarse un tratamiento subóptimo y reservado sólo para pacientes considerados inoperables con intención de reperfmeabilización²⁶ o como tratamiento preoperatorio permitiendo en algunos casos, al disminuir el tamaño tumoral, la realización de resecciones broncoplásticas²³⁶.

2.10.3 Tratamiento adyuvante

2.10.3.1 Quimioterapia: Los objetivos de **la quimioterapia adyuvante** son el tratamiento de los pacientes con alto riesgo de recidiva o muerte tras la resección completa con el fin de aumentar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global. En el momento actual existe poca información clara acerca de la posibilidad de recidiva y el beneficio de la terapia adyuvante en los tumores carcinoides pulmonares, sobre todo en el caso de los carcinoides atípicos que, como hemos visto tienen una peor supervivencia y mayor afectación ganglionar que los carcinoides típicos^{153, 227, 257}.

El tratamiento óptimo para los pacientes con **afectación ganglionar** está en debate y sabemos que la presencia de afectación ganglionar tiene efectos negativos en la supervivencia^{153, 165, 245, 256}. Se está estudiando el beneficio que el tratamiento **quimioterápico** puede tener en estos pacientes tratando de identificar aquéllos que potencialmente tengan una mejor respuesta. Los regímenes de quimioterapia propuesta incluyen el ectopósido, cisplatino, dacarbazina, doxorubicina y 5-fluorouracilo, obteniendo una tasas de respuesta en torno al 22%²⁵⁸⁻²⁶².

Existen numerosos estudios publicados que evalúan ciertos marcadores patológicos o moleculares en relación con la respuesta al tratamiento con citostáticos, sobre todo agentes frente a moléculas diana.

En un estudio publicado por Skov en 2010¹⁰⁶, evalúa la expresión de ERCC1 (proteína de reparación del grupo de complementación cruzada 1) en los tumores carcinoides pulmonares. La ERCC1 es un elemento clave en el mecanismo de reparación del ADN dañado, forma parte del sistema de reparación de escisión de nucleótidos inducido por platino. Así, se ha visto que aquellos tumores carcinoides que expresan positividad para ERCC1 tienen una mejor

supervivencia y una menor tasa de respuesta a los esquemas de quimioterapia basados en el platino.

En la misma línea que el anterior y partiendo de la premisa de que un mejor entendimiento de la biología molecular podría ayudarnos a desarrollar nuevos agentes terapéuticos, Rickman en 2009¹⁵¹ analiza la expresión de los receptores de la tirosin kinasa de la familia ErbB en tumores carcinoides mediante la respuesta celular a factores de crecimiento. El hallazgo en este estudio de la sobreexpresión de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor ErbB3 y ErbB4, sugiere que esta familia de receptores es importante en la transmisión de señales de crecimiento de los tumores carcinoides. Esto, según el autor, plantea la base para el estudio del uso potencial de los inhibidores del EGFR en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides pulmonares, particularmente aquellos que expresan EGFR, cuando no son resecables.

En 2016 Cives¹²¹ publica una revisión sobre nuevos agentes terapéuticos poniendo el acento en que resulta imperativo un cambio en la elección de tratamiento ante el panorama terapéutico tan complejo que se nos presenta y además, debe realizarse de forma individualizada. Los tumores neuroendocrinos no pueden ser considerados como una única entidad y las estrategias de tratamiento deben reflejar esta heterogeneidad. Ya hemos visto que se han publicado diferencias sorprendentes en las bases genéticas de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados y pobremente diferenciados. Se han descrito tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados con mutaciones de oncogenes o genes supresores típicamente implicados en el desarrollo de otros tumores sólidos (p53, RB1); mientras que las alteraciones en la remodelación de la cromatina y las mutaciones en las histonas covalentes son las identificadas con más frecuencia en los tumores carcinoides pulmonares¹²². Destaca en su revisión el potencial papel de agentes

antiangiogénicos como el Everolimus, un inhibidor de la vía m-TOR sobrepresado en un porcentaje alto de tumores neuroendocrinos, que tiene una importante actividad antitumoral en estos pacientes. En el 2015 se publicaron los resultados de un estudio randomizado doble ciego fase III, el ensayo RADIANT-4²⁶³ que comparaba la administración de placebo frente a Everolimus en 302 pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados pulmonares y gastroentéricos no funcionantes en fase avanzada. Demostraron de forma inequívoca que con la administración de este inhibidor conseguían una reducción del 52% en el riesgo estimado de muerte o progresión.

2.10.3.2 Radioterapia: Los tumores carcinoides son generalmente resistentes a la radioterapia y esta modalidad de tratamiento se reserva para casos en los que no se ha llevado a cabo una resección completa o son inoperables, o pacientes con enfermedad N2¹⁵⁰.

Una modalidad relativamente nueva es la radioterapia con péptidos análogos de la somatostatina marcados con ¹¹¹In, ⁹⁰Ytrium o ¹⁷⁷Lu, que permiten una acción selectiva sobre el grupo celular que sobrepresa receptores de somatostatina¹⁹⁸. El ¹⁷⁷Lu asociado al análogo de somatostatina DOTA⁰-Tyr³ octreotato se considera el agente más eficaz produciendo una remisión del tumor en el 50% de pacientes con tumores carcinoides pulmonares y tímicos²⁶⁴.

2.10.4 Tratamiento de las metástasis hepáticas

A pesar de su escasa frecuencia (2%) debe considerarse su tratamiento en presencia de síndrome carcinoide. El tratamiento quirúrgico incluye desde la cirugía citorreductora hasta el trasplante hepático ya que se ha demostrado una respuesta bioquímica en el 96% y un marcado aumento de supervivencia a 5 años²⁶⁵. De hecho, con la resección completa de las metástasis hepáticas se han publicado tasas de supervivencia por encima del 70%⁴⁵. Los criterios mínimos para

realizar una cirugía con intención radical en estos casos incluyen: la presencia de una enfermedad hepática resecable con una morbilidad aceptable y una baja mortalidad, ausencia de insuficiencia cardíaca derecha, descartar una afectación ganglionar no resecable u otras metástasis extraabdominales y la ausencia de una carcinomatosis peritoneal²⁶⁶.

La embolización de la arteria hepática con o sin quimioterapia intraarterial (adriamicina, cisplatino, epirubicina) se asocia con una disminución del volumen tumoral, respuesta bioquímica y mejor control de los síntomas²⁶⁷. El riesgo de crisis carcinoide con shock circulatorio, broncoespasmo severo, diarrea, flushing, acidosis y fallo renal es una complicación rara pero muy grave de la embolización arterial hepática. Se produce por una liberación masiva de serotonina y otros péptidos vasoactivos secundariamente a la necrosis tumoral. En estos casos se recomienda realizar premedicación con análogos de la somatostatina.

2.11 PRONÓSTICO DE LOS TUMORES CARCINOIDES PULMONARES

Los tumores neuroendocrinos, como hemos podido observar, son considerados un subtipo de neoplasias pulmonares que comparten una serie de características morfológicas, ultraestructurales, inmunohistoquímicas y moleculares tal como se definen en la última clasificación de la OMS⁴¹. Varios autores señalan que el espectro del comportamiento biológico tumoral debe ser considerado un factor pronóstico primario y debería guiar el tratamiento^{149, 155, 167, 243, 275}.

La actual clasificación de 2015 engloba un amplio espectro de subtipos histológicos de tumores neuroendocrinos, desde el carcinoide típico de bajo grado hasta el carcinoma neuroendocrino de célula grande y carcinoma de célula pequeña de alto grado, y el carcinoide atípico de grado intermedio⁴¹. Aunque los carcinoides atípicos son tumores neuroendocrinos infrecuentes, representando menos de 1% de todos los cánceres de pulmón, constituyen una de las enfermedades neuroendocrinas más desafiantes en términos de diagnóstico y

tratamiento^{146, 153, 167}. Comparados con los tumores carcinoides típicos que representan el 80% de los tumores neuroendocrinos pulmonares y tienen un curso clínico y una supervivencia muy favorable, los carcinoides atípicos tienen un peor pronóstico y metastatizan con más frecuencia tanto a nivel locorregional como a distancia^{26, 157, 166, 226}. La baja prevalencia de la enfermedad hace que no dispongamos de suficientes datos acerca de factores de riesgo y pronósticos, y el objetivo se centra en determinar el papel del tratamiento multimodal en el abordaje terapéutico de los tumores carcinoides atípicos^{155, 167}. Dado que su comportamiento clínico es el más heterogéneo, deberíamos identificar los factores que nos ayuden a discriminar los subtipos de riesgo.

El pronóstico de los tumores carcinoides es mejor que el de otras neoplasias pulmonares y está íntimamente relacionado con la clasificación y la estadificación. La supervivencia tras tratamiento del tumor carcinóide típico a 5, 10 y 15 años oscila entre 87-100%, 87-93% y 84% respectivamente en función de las series revisadas; mientras que , para el carcinóide atípico son de 40-77%, 31-59% y 24% para 5, 10 y 15 años respectivamente^{82, 125, 128, 130, 157, 256}. Con respecto a las recurrencias, éstas acontecen sólo en el 3-5% de los pacientes con carcinoides típicos frente al 25% de los carcinoides atípicos. La mayoría de las muertes en estos pacientes son debidas a las recurrencias y sólo en el 15% de los pacientes con el subtipo típico la muerte obedece a una recidiva tumoral^{142, 175}. La mayoría de las recurrencias ocurren dentro de los 10 primeros años para los tumores carcinoides típicos y en los 5 primeros años para los carcinoides atípicos, aunque pueden presentarse de forma tardía hasta 20 años más tarde¹⁷². Aunque los pacientes con enfermedad metastásica tienen una supervivencia a 5 años más pobre (14-25%) es mayor que la esperada para otras neoplasias pulmonares¹⁵⁰.

Con respecto al **subtipo histológico**, la histología atípica se ha considerado un factor pronóstico adverso ya desde 1944 en que Engelbreth-Holm³⁸ distingue este tumor con un curso más agresivo que los tumores carcinoides descritos hasta el momento. Todas las

series publicadas^{153, 161, 226-227, 244-246, 256, 268-269} identifican la histología atípica como un factor pronóstico independiente.

En relación con los factores pronósticos de los tumores carcinoides encontrados en la literatura, destaca la diferencia con el carcinoma broncogénico, en el que el potencial maligno y pronóstico viene determinado sobre todo por el estadio, mientras que el subtipo histológico (si exceptuamos el adenocarcinoma con crecimiento lepidico) juega un papel menos importante²⁷⁰.

La afectación ganglionar se ha considerado un factor pronóstico independiente por muchas series^{149, 155, 161, 167, 246, 256, 268-269, 271}. El grupo de estudio multicéntrico español de tumores neuroendocrinos publicó^{153, 227} que la afectación ganglionar mediastínica se comportaba como un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante pero con diferente influencia en función del subtipo histológico. Así, la mortalidad en pacientes con carcinoides atípicos con afectación ganglionar mediastínica era significativamente mayor que en los pacientes con carcinoides típicos. De hecho, la mayoría de los pacientes con carcinoides típicos que presentaban metástasis (89%) o recidiva locorregional (60%) durante el seguimiento estaban en estadio I y más del 55% estaban vivos después del tratamiento. Sin embargo, entre los casos con carcinoides atípicos con esta evolución, el 67% tenían metástasis ganglionares y el 80% de ellos murieron después del tratamiento a causa de su recidiva^{143, 231}. En este mismo estudio se demostró además que la supervivencia era significativamente mayor en pacientes en los que se realizaba una disección ganglionar mediastínica frente al muestreo ganglionar y que el porcentaje de afectación ganglionar aumentaba notablemente en el grupo de estudio prospectivo (grupo en el que se realizaba disección ganglionar mediastínica) apoyando así la indicación de linfadenectomía sistemática en estos pacientes. Basándose en estos datos algunos autores abogan por el papel terapéutico de la linfadenectomía en estos casos²⁴⁸. Otros autores^{160, 165, 245, 256, 271-273} publican resultados similares llegando a la conclusión de que la

afectación ganglionar influye en el pronóstico de los carcinoides atípicos pero no tan claramente sobre los carcinoides típicos.

En un estudio europeo que incluye un importante número de casos²⁴⁵, remarcan que es esta combinación de histología atípica y afectación ganglionar la que se asocia en el análisis de regresión a un elevado riesgo de presentar metástasis a distancia en su evolución.

Con respecto a la **extensión de la resección**, ya hemos visto al hablar de las resecciones sublobares que algunos autores^{240-244, 271} no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia ni un aumento en el porcentaje de recidivas locales en función del tipo de resección realizado, por lo que concluyen que la resección sublobar es una alternativa razonable en el tratamiento de los carcinoides típicos. Sin embargo, Filosso²⁴⁵ demuestra en su estudio un aumento en el riesgo de desarrollo de metástasis a distancia en estos pacientes y no en el porcentaje de recidivas locorregionales. Este hecho probablemente obedezca a la eventual afectación ganglionar no diagnosticada al no asociarse una adecuada linfadenectomía a estas resecciones menores. El grupo EMETNE²³⁰ publica en 2014 también un aumento en el porcentaje de recidivas locorregionales en pacientes con tumores carcinoides atípicos sometidos a una resección sublobar pero sin que se traduzca en una disminución significativa en la supervivencia global.

Ya hemos hablado con anterioridad sobre las diferencias con respecto al **sexo y edad de presentación**, de hecho, los pacientes con tumores carcinoides típicos son más jóvenes que aquellos que presentan carcinoides atípicos, que tienen una media de edad de presentación más parecida al carcinoma broncogénico. Esto puede dar lugar a pensar que existe una correlación entre la degradación histológica y la agresividad tumoral con la edad. El sexo masculino y sobre todo la edad más avanzada se han comportado como factores pronósticos negativos^{149, 153, 155, 161, 167, 227, 271, 273, 274-275}. Esta relación puede explicarse por la asociación tan estrecha que tiene con la histología; así, los tumores carcinoides atípicos son más frecuentes en

varones y de más edad que los carcinoides típicos. La asociación del sexo masculino a un pronóstico más sombrío no es unánime en la literatura. Existen algunas series⁸⁷ en las que el sexo femenino se presenta como un factor pronóstico negativo independiente.

Otro factor considerado de mal pronóstico en algunas series^{155, 161, 257} es la **localización** periférica de la lesión. Del mismo modo que en el caso anterior, este factor está condicionado por la histología ya que los tumores carcinoides atípicos se presentan como lesiones periféricas con más frecuencia que los tumores carcinoides típicos. Otros¹⁵⁵ explican esta asociación por la demora que se produce en el diagnóstico de estos tumores periféricos con respecto a aquellos de localización central que producen clínica secundaria.

La prevalencia del **hábito tabáquico** también ha sido publicada en varias series como factor de mal pronóstico en la supervivencia de estos pacientes^{167-168, 245, 271}.

Otro de los factores que se ha estudiado tratando de estratificar el comportamiento biológico de estos tumores es el **grado de proliferación celular** medido con el antígeno Ki-67 con el fin de identificar subtipos de alto riesgo. Este antígeno ya ha sido evaluado como factor pronóstico de la supervivencia de tumores pancreáticos neuroendocrinos^{73, 276}, después se exportó a otros tipos de tumores intestinales de estirpe neuroendocrina^{277, 278} hasta que fue incorporado en el sistema de grados de la clasificación de la OMS de las neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal en 2010^{279, 280}. De hecho, la valoración del índice de proliferación Ki-67 se ha convertido en el gold-standard en el manejo de las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales no sólo desde el punto de vista clasificatorio y pronóstico, sino también como factor en la toma de decisiones terapéuticas²⁸¹. Además el Ki-67 se ha incorporado a la práctica clínica en el estudio de otros tumores como el carcinoma de mama donde juega un papel en la clasificación molecular²⁸² y en el manejo clínico de estos pacientes. De igual forma se ha considerado un buen

marcador para estimar la progresión tumoral en tumores tiroideos y ováricos entre otros^{283, 284}.

En este escenario no es sorprendente que el Ki-67 haya sido ampliamente estudiado en los tumores neuroendocrinos de pulmón^{84, 98-103, 106-107, 109}. Así, en los últimos años se ha evaluado el Ki-67 como un factor pronóstico prometedor sobre todo en tumores de bajo grado y grado intermedio⁷⁵. Dado que no existe mucha variabilidad en la supervivencia de los tumores carcinoides típicos, carcinomas neuroendocrinos de célula grande y carcinomas microcíticos o de célula pequeña, la categoría tumoral donde tendría el mayor potencial como predictor pronóstico es en los tumores carcinoides atípicos.

Hay numerosas publicaciones que han estudiado la influencia pronóstica del índice de proliferación celular medido con el antígeno Ki-67 en diferentes categorías de tumores neuroendocrinos, especialmente en tumores carcinoides típicos y atípicos^{78, 98, 101-106, 116, 285-287} pero los resultados en algunos casos son contradictorios y no concluyentes para confirmar el papel pronóstico del índice de proliferación Ki-67. Algunos autores niegan alguna relevancia a este marcador a la hora de determinar diferencias significativas en la expectativa de vida de pacientes dentro de categorías individuales tumorales^{26, 104, 106, 167, 288}; mientras que otros indican un peor pronóstico en tumores carcinoides típicos¹²⁴ o únicamente como factor predictivo de metástasis²⁸⁶. Uno de los problemas que pueden explicar las discrepancias entre este marcador y la supervivencia de estos pacientes es la forma de preservación del espécimen quirúrgico ya que se ha publicado que su fijación en formol afecta a la capacidad de detectar antígenos por inmunohistoquímica y tiene un impacto negativo en la posibilidad de detectar Ki-67⁹⁸.

Aunque existen estudios que han demostrado el valor pronóstico del índice de proliferación Ki-67 en piezas de resección quirúrgica de tumores carcinoides típicos o atípicos^{78, 98, 101-102, 105, 107, 124, 169, 287, 289-290}, los resultados están lejos de resultar concluyentes. De hecho, el índice de proliferación Ki-67 parece separar el tumor carcinoide típico

del atípico en dos categorías pronósticas usando valores de corte entre 2,5 y 6% pero no siempre independientes de la morfología histológica^{98, 101-103, 287}. Así, algunos autores⁹⁸ sugieren que el punto de corte de 5% no ofrece información sobre la supervivencia adicional a la morfología; mientras que otros^{102-103, 105, 108} sugieren que el valor de corte 4-5% podrán diferenciar entre tumores neuroendocrinos de baja y alta malignidad entre tumores carcinoides típicos y atípicos. Filosso²⁴⁵ asocia la presencia de afectación ganglionar y probabilidad de metástasis a distancia en pacientes con valor de Ki-67 > 6%.

El valor pronóstico del índice de proliferación en tumores neuroendocrinos pulmonares de bajo grado y grado intermedio no es concluyente con los datos existentes ya que todavía no existe un acuerdo sobre los puntos de corte para estratificar categorías tumorales y su potencial dependencia de otros factores histológicos.



3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los carcinoides atípicos pulmonares son una neoplasia neuroendocrina de grado intermedio y escasa frecuencia que se encuadran en un espectro que abarca desde el tumor carcinoide típico hasta el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña, pasando por el carcinoma neuroendocrino de célula grande⁴⁵. Durante tiempo, su comportamiento ha sido infravalorado. Sin embargo, en el momento actual se dispone de estudios que determinan que en determinadas situaciones pueden presentar una evolución más agresiva^{26, 153, 157, 161, 166, 226-227}.

El Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Neuroendocrinos pulmonares (EMETNE) fue creado en el año 1998 con el fin de obtener información acerca de las diferentes variedades de tumores neuroendocrinos del pulmón. Se trata de un grupo cooperativo de carácter multicéntrico, con una base de datos centralizada. Se recogieron datos de aquellos pacientes intervenidos desde 1980 hasta 1998 de forma retrospectiva, y a partir de esa fecha de forma prospectiva, por parte de los representantes locales de cada centro hospitalario. Los datos son aportados por dichos representantes locales a una base de datos telemática y centralizada de carácter on line, cuyo mantenimiento y manejo corresponde al Departamento de Informática de la Universidad de Valladolid. La estructura del EMETNE consiste en un coordinador (a día de hoy el Dr. José María Matilla González, Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Valladolid), un secretario (Dr. Miguel Ángel Cañizares Carretero, Servicio de Cirugía Torácica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo) y un tesorero (Dra. Mireia Serra Mitjans, Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Mutua de Terrassa). El Servicio de Cirugía Torácica del Complejo Hospitalario

Universitario de Vigo pertenece al EMETNE desde 2001, formando parte del mismo los Dres. Miguel Ángel Cañizares Carretero (representante local), Dra. Eva María García Fontán, Dra. Montserrat Blanco Ramos y Dra. Ana González Piñeiro. El grupo EMETNE cuenta con varias líneas de investigación, siendo una de ellas la del Estudio de los Carcinoides Atípicos Pulmonares, que dirigen los Dres. Miguel Ángel Cañizares Carretero y Antonio Cueto Ladrón de Guevara (Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Virgen de las Nieves de Granada). El grupo EMETNE, durante su última reunión anual de 6 de marzo de 2015, aprobó la elaboración de esta tesis doctoral a partir de los datos recogidos por EMETNE, por parte de la Dra. Eva María García Fontán, miembro del grupo desde 2001, fecha de la incorporación de nuestro Servicio al grupo.

Los tumores carcinoides del pulmón suponen, aproximadamente, entre el 1 y el 2% del total de los tumores del pulmón. Dentro de los tumores carcinoides, la proporción entre carcinoides típicos y atípicos es de 10 a 1¹⁴⁴. Esta escasa incidencia de los tumores carcinoides atípicos pulmonares justifica su estudio en el contexto de grupos cooperativos multicéntricos, a pesar de las dificultades que pueden derivarse de este tipo de grupos. Se puede afirmar con seguridad que, actualmente, la experiencia recogida por nuestro grupo supone una de las más amplias, si no la más importante, de este tipo de tumores.

En base a los análisis realizados hasta el momento, la existencia de parámetros histológicos correspondientes a carcinoide atípico (morfología neuroendocrina, existencia de dos a diez mitosis por 2 mm² de tumor viable, o la existencia de focos puntuales de necrosis coagulativa) supone un comportamiento más agresivo respecto a los carcinoides típicos^{153, 161, 226, 227, 244-246, 256, 268, 269}. Sin embargo, muchos de los factores que influyen en este comportamiento no han sido bien detallados en la literatura, de modo que la actitud terapéutica en este tipo de tumores es muy variable según los centros. Los descriptores TNM, junto con la resección quirúrgica practicada, son los factores más directamente relacionados con el pronóstico de estos enfermos. No obstante, existen otros parámetros histológicos, como puede ser el número de mitosis, la existencia de necrosis coagulativa o la expresión

de la proteína Ki67, que podrían suponer nuevos factores que permitan identificar a aquellos pacientes con comportamientos más agresivos, en los que se pueda plantear terapias complementarias^{76, 98, 101, 102, 105, 107, 124, 169, 289, 290}.

El objetivo de esta tesis doctoral es el análisis de las características clínicas de este tipo de tumores, así como la importancia de los diferentes factores histopatológicos en el pronóstico de estos pacientes, tanto desde el punto de vista de la supervivencia como de las recurrencias, para su aplicación en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de tumor carcinoide atípico del pulmón.





4 PACIENTES Y MÉTODOS

El Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Neuroendocrinos del Pulmón (EMETNE) es un grupo cooperativo multicéntrico creado en enero de 1998 bajo el auspicio de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) con el fin de analizar el comportamiento de los tumores pulmonares de estirpe neuroendocrina: carcinoides típicos, carcinoides atípicos, carcinomas neuroendocrinos de células grandes y carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas. En aquel momento, 20 hospitales de todo el país expresaron su deseo de participar en el proyecto. De inicio, la tarea fue doble: por una parte se recogieron de forma retrospectiva los casos de tumores neuroendocrinos pulmonares resecados mediante intervención quirúrgica hasta ese momento, 361 casos. Por otra, se inició el registro sistemático y prospectivo de todos aquellos casos de tumores neuroendocrinos pulmonares resecados en los Servicios de Cirugía Torácica participantes en el grupo a partir de ese momento. Posteriormente a esa fecha, cuatro unidades más se unieron al grupo hasta completar los 26 servicios adscritos en la actualidad. A fecha de junio de 2016, el número total de casos recogidos asciende a 1595, de los cuales 185 corresponden a carcinoides atípicos. Los datos correspondientes a los pacientes incluidos son recogidos a través de una base de datos on-line que reside en los servidores del Departamento de Informática de la Universidad de Valladolid. Todos los representantes locales de cada uno de los centros participantes tienen acceso a dicha base tanto para la inclusión de nuevos casos como para la actualización de los mismos en términos de supervivencia y recurrencia.

Los criterios de inclusión en el estudio han sido:

- Características histológicas de tumor carcinoide atípico según los criterios de Travis de 1998⁴² y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1999 y 2004^{41, 53, 54}.
- Resección completa de la tumoración, considerándose criterio de exclusión la resección incompleta o la cirugía exploradora.
- Casos introducidos de forma prospectiva a partir de 1998.
- El seguimiento mínimo de los pacientes es de dos años (casos recogidos hasta junio de 2014).

Siguiendo los criterios citados con anterioridad, se han incluido para su análisis un total de 153 pacientes, siendo excluidos los correspondientes al periodo retrospectivo. En todos los casos se practicó la exéresis completa de la tumoración mediante resecciones anatómicas (lobectomía, bilobectomía, neumonectomía, con o sin técnica broncoplástica) excepto en aquellos enfermos en los que las características del paciente lo desaconsejara, realizando en estos últimos resecciones conservadoras (segmentectomías atípicas, resecciones bronquiales). En todos los casos se asoció la realización de una disección sistemática del mediastino tal y como viene definida en las guías de la ESTS (European Society of Thoracic Surgery) para la estadificación ganglionar intraoperatoria del carcinoma broncogénico²⁴⁹.

Las piezas de resección fueron estudiadas por los equipos de patólogos de cada uno de los centros participantes siguiendo criterios comunes basados inicialmente en el estudio de Travis de 1998⁴² y posteriormente en las clasificaciones de la OMS de 1999 y 2004^{53, 54}. Así, para confirmar el diagnóstico de tumor carcinoide atípico, la lesión debe presentar una morfología neuroendocrina y un índice mitótico de 2 ó más y hasta 10 mitosis por 2 mm² de tumor viable o 10 cga, ó bien mostrar la existencia de necrosis coagulativa de forma focal o puntiforme. Los tumores que presentan menos de dos mitosis por campo y no muestran necrosis coagulativa son catalogados como carcinoide típicos, mientras que aquellos con 11 o más mitosis por 2 mm² de tumor viable o 10 cga serían clasificados como carcinomas

neuroendocrinos de célula grande o carcinomas microcíticos o de célula pequeña^{41, 54}. La diferenciación neuroendocrina se establece en base a la morfología y a su reactividad para marcadores neuroendocrinos usando técnicas de inmunohistoquímica, los usados generalmente fueron Cromogranina A, NSE y CD-56. El índice mitótico debe determinarse en las áreas de mayor actividad mitótica y en superficie de 2 mm² más que en cga debido a las posibles discrepancias en los diferentes modelos de microscopio óptico. Cuando el valor de medición está en el punto de corte de dos categorías tumorales, se deben realizar tres mediciones en tres áreas de 2 mm² respectivamente y considerar como índice mitótico la media de las tres mediciones.

En 69 casos se determinó el grado de proliferación celular mediante la cuantificación de positividad nuclear frente a Ki-67. La inmunorreactividad frente a Ki-67 se expresa como el porcentaje de células positivas sobre el total de células. Para la determinación se selecciona el área tumoral que presenta un patrón de crecimiento más sólido y con mayor actividad mitótica. En cuanto a los métodos de cuantificación del índice Ki67 en la mayoría de los hospitales del grupo de utilizó determinación del índice Ki-67 de forma manual, tras localizar las áreas de mayor intensidad de positividad se cuentan un mínimo de 2000 células tumorales para establecer el índice de proliferación tal y como establece Rindi y cols²⁷⁹, aunque un conteo de 500 células se considera aceptable según la OMS⁴¹. En esta modalidad se consideran positivas todas las células con inmunorreactividad nuclear independientemente del grado de tinción.

Hemos estudiado el comportamiento clínico de estos tumores, analizando la significación pronóstica en cuanto a supervivencia y recurrencia. Las variables clínicas estudiadas son:

- La edad.
- El género.
- La localización del tumor, según la localización los tumores se clasificaron en función de la definición de Detterbeck¹⁷² como

centrales, los tumores que se visualizaban directamente en la broncoscopia o aquellos que se asociaban a atelectasias o neumonías postobstructivas; mientras que, las lesiones periféricas se consideraron las que no se visualizaban directamente en la exploración endoscópica.

- El tamaño tumoral.
- El procedimiento quirúrgico efectuado.
- La práctica de otro tipo de tratamientos tanto de tipo neoadyuvante como adyuvante.
- La estadificación patológica del tumor siguiendo los criterios de estadificación TNM correspondientes a la 7ª edición de la misma publicada por la Unión Internacional contra el Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 2009²²⁴.
- El estudio anatomopatológico de los tumores, incluyendo el número de mitosis por campo, la presencia de necrosis y la expresión de la proteína Ki67, así como otros parámetros inmunohistoquímicos.

Por otra parte, se han incluido los datos relacionados con el seguimiento de los enfermos, tanto desde el punto de vista de su supervivencia como en cuanto a la existencia de recidivas locales o a distancia.

El estudio presenta las limitaciones propias de los estudios multicéntricos con un elevado número de unidades participantes. Aunque en todos los casos se utilizó el mismo protocolo de recogida de datos, estos no fueron recogidos en todos los centros de la misma manera. El hecho de que cada hospital posea su propio algoritmo diagnóstico y que las intervenciones hayan sido realizadas por un número importante de cirujanos diferentes supone una elevada variabilidad en cuanto a las técnicas practicadas. Asimismo, el estudio anatomopatológico fue realizado por los equipos de Anatomía

Patológica de cada centro, lo que hace que la interpretación de los resultados obtenidos deba hacerse con cautela. En cuanto a este último apartado, la intención inicial del grupo fue la de centralizar el estudio patológico de todos los casos en un sólo equipo de patólogos. Sin embargo, por razones logísticas, económicas y de legislación, este propósito no fue factible, por lo que se optó por que cada centro analizara sus propios casos. En este sentido, no en todos los casos se ha utilizado un mismo panel de parámetros inmunohistoquímico, lo que incrementa aún más la variabilidad entre las diferentes observaciones.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico IBM SPSS versión 21.0 para Windows. Las variables categóricas fueron comparadas utilizando test de chi cuadrado. Las diferencias en las medias de variables cuantitativas en relación con variables categóricas fueron estudiadas mediante tests de T de Student o análisis de la varianza. La supervivencia total (OS) fue calculada de la fecha de la cirugía a la fecha de muerte de cualquier causa o la fecha de la última revisión. El intervalo libre de enfermedad (DFS) se define como el tiempo transcurrido desde la resección quirúrgica hasta la aparición de recidiva local o metástasis a distancia. La probabilidad de supervivencia acumulada para análisis univariantes se ha estimado mediante el test de Kaplan-Meier. Se ha realizado, además, un estudio multivariante para determinar los factores pronósticos en cuanto a supervivencia y recurrencia, utilizando para ello los tests de regresión logística o regresión de Cox, según los casos. En el análisis multivariante se incluyeron aquellas variables que presentaron una significación menor de 0,2 en el estudio univariante. Se consideró significativa una p menor de 0,05.



5 RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se incluyeron en el estudio un total de 153 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio, los cuales representan el 11,6% de todos los tumores carcinoides registrados en el grupo cooperativo multicéntrico EMETNE.

La distribución por sexos no mostró un claro predominio por ninguno, el 52,3% de los casos eran varones (n=80) y el 47,7% mujeres (n=73). La media de la edad de los pacientes analizados fue de 54,36 años (DT 14,805), con un mínimo de 21 y un máximo de 80. La edad de presentación fue similar para ambos sexos (55,29 años de media para los hombres; 53,32 años para las mujeres; $p=0,418$).

En el momento del diagnóstico, el 42,5% de los pacientes se encontraban asintomáticos. El síntoma de presentación más frecuente fue la tos (51,1%), seguido de los esputos hemoptoicos (29,5%) y el dolor torácico (18,2%). Un 25% de los enfermos debutaron con un cuadro neumónico, siendo un 10,2% los que habían presentado neumonías de repetición como motivo de consulta. En la tabla 9 aparece detallada la sintomatología por orden de frecuencia.

Con respecto a los síndromes paraneoplásicos endocrinos diagnosticados en relación con la hipersecreción hormonal clínica o subclínica, se presentaron 3 casos de síndrome de Cushing, 1 paciente con síndrome carcinoide y 1 caso de acromegalia.

Tabla 9: Sintomatología al diagnóstico

Sintomatología	N	Porcentaje
Tos	45	51,1 %
Hemoptisis	26	29,5%
Neumonía	22	25,0 %
Dolor torácico	16	18,2 %
Expectoración	14	15,9 %
Disnea	11	12,5 %
Neumonías de repetición	9	10,2 %
Pérdida de peso	5	5,7 %
Síndrome paraneoplásico endocrino	5	5,7 %

Al analizar la localización tumoral, el 54,2% de los casos se trataba de tumores centrales. Las localizaciones más frecuentes fueron el lóbulo inferior derecho (n=29; 20,9%), el lóbulo superior izquierdo (n=27; 19,4%) y el lóbulo medio (n=27; 19,4%). La distribución anatómica se resume en la siguiente tabla (Tabla 10):

Tabla 10: Distribución anatómica

Localización	N	Porcentaje
Bronquio principal derecho	4	2,9 %
Lóbulo superior derecho	19	13,7 %
Bronquio intermediario	3	2,2 %
Lóbulo medio	27	19,4 %
Lóbulo inferior derecho	29	20,9 %
Bronquio principal izquierdo	8	5,8 %
Lóbulo superior izquierdo	27	19,4 %
Lóbulo inferior izquierdo	22	15,8 %

En 61 pacientes (39,9%), el diagnóstico se consiguió mediante biopsia bronquial por broncoscopia. En 10 casos (6,5%), éste se alcanzó mediante la realización de una PAAF transtorácica. Un 32,7%

de los enfermos (n=50) fueron diagnosticados como carcinoide atípico tras el estudio anatomopatológico de la pieza de resección tras la cirugía.

Funcionalmente, el FEV1 (Forced expiratory volume in the first second) preoperatorio medio de los pacientes de la serie fue de 2455 cc; 88,7% (DT 732 cc; 17,1%). La media del FVC (Forced vital capacity) preoperatorio fue de 3141 cc; 91% (DT 909 cc; 18,4%). La pO2 media fue de 79,3 mmHg (DT 12,3) y la pCO2 media de 35,8 mmHg (DT 6,3).

En cuanto a las técnicas quirúrgicas practicadas, disponemos de datos de 145 pacientes (94,8%). Se practicó una lobectomía ó bilobectomía en el 65,4 % de los pacientes. Requerieron la realización de una neumonectomía el 15,7 % de los casos (n=24). Se asoció algún tipo de técnica broncoplástica en el 4,7 % de los enfermos y se practicó algún tipo de resección no anatómica en el 10,5% de los pacientes (n=16). Sólo en un paciente se realizó un tratamiento quimioterápico con intención neoadyuvante. Tras la cirugía, se asoció radioterapia adyuvante en 10 casos (6,5%), y en 16 pacientes se indicó quimioterapia (10,5%). En la tabla 11 se detallan las técnicas quirúrgicas realizadas.

Tabla 11: Intervenciones quirúrgicas

Técnica quirúrgica	N	Porcentaje
Nodulectomía	4	2,6 %
Segmentectomía	10	6,5 %
Resección broncoplástica en cuña	1	0,7 %
Resección broncoplástica en manguito	1	0,7 %
Lobectomía	87	56,9 %
Bilobectomía	13	8,5 %
Neumonectomía	24	15,7 %
Lobectomía con broncoplastia en cuña	5	3,3 %

En relación con la estadificación tumoral, según la 7ª edición de la clasificación TNM de 2009²²⁴, el 24,2% de los tumores eran pT1a; 20,3% pT1b; 37,3% pT2a; 8,5% pT2b; 6,5% pT3 y 3,3% pT4. En cuanto al descriptor N, el 68,6% de los casos no tenían afectación ganglionar hiliomediastínica (pN0). Por último, el 94,1% de los pacientes eran M0 en el momento de la intervención. Agrupando los casos por estadios tumorales, el 34,6% correspondían a tumores en estadio IA; el 20,9% estadio IB; el 15,7% estadio IIA; el 5,2% estadio IIB; el 17% estadio IIIA; el 0,7% estadio IIIB y el 5,9% estadio IV.

En lo relativo al estudio anatomopatológico, la media del tamaño tumoral fue de 31,7 mm (DT 17,2 mm). La distribución por subtipo histológico y grado de diferenciación en los casos en los que se recogió estos datos se detallan en las tablas siguientes (Tabla 12 y 13).

Tabla 12: Subtipo histológico

Subtipo histológico	N	Porcentaje
Acinar (glanduliforme)	29	19 %
Organoide (sólido)	74	48,4 %
Fusocelular	8	5,2 %
Papilar	2	1,3 %

Tabla 13: Grado de diferenciación

Grado de diferenciación	N	Porcentaje
G1 (Bien diferenciado)	53	34,6 %
G2 (Moderadamente diferenciado)	87	56,9 %
G3 (Pobrememente diferenciado)	13	8,5 %

En todos los casos se realizó el diagnóstico de carcinoide atípico siguiendo inicialmente los criterios del estudio de Travis de 1998⁴² y posteriormente los de las clasificaciones de la OMS de 1999 y 2004^{53, 54}. El índice mitótico medio fue de 5,09 (DT 4,62). Un 17% de los casos presentaron rosetas en el estudio de la arquitectura

tumoral, mientras que mostraron pleomorfismo un 16,3%. Pudo confirmarse la presencia de nucleolos en un 18,3% de los tumores. El 23,3% presentó necrosis tumoral. Por último, en 69 casos pudo analizarse el factor de proliferación celular Ki-67, siendo su valor medio de 10,7% (DT 12,2%). En el estudio inmunohistoquímico, un 86,5% de los tumores estudiados fueron positivos para cromogranina, un 73% para sinaptofisina, un 44,8% para CD56 y un 23,9% para TTF1.

5.2 ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia global en la serie fue del 95,8% a 2 años y del 88,9% a 5 años (Figura 30). La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 193 meses (IC al 95% de 131,1 a 254,9 meses), con una media de 153 meses (IC al 95%: 142 a 171,8 meses).

En el estudio univariante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las supervivencias para cada una de las categorías del factor T de la clasificación TNM ($p=0,005$) (Figura 31). En cuanto al factor N, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este sentido ($p=0,040$) (Figura 32). Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el factor M ($p=0,001$).

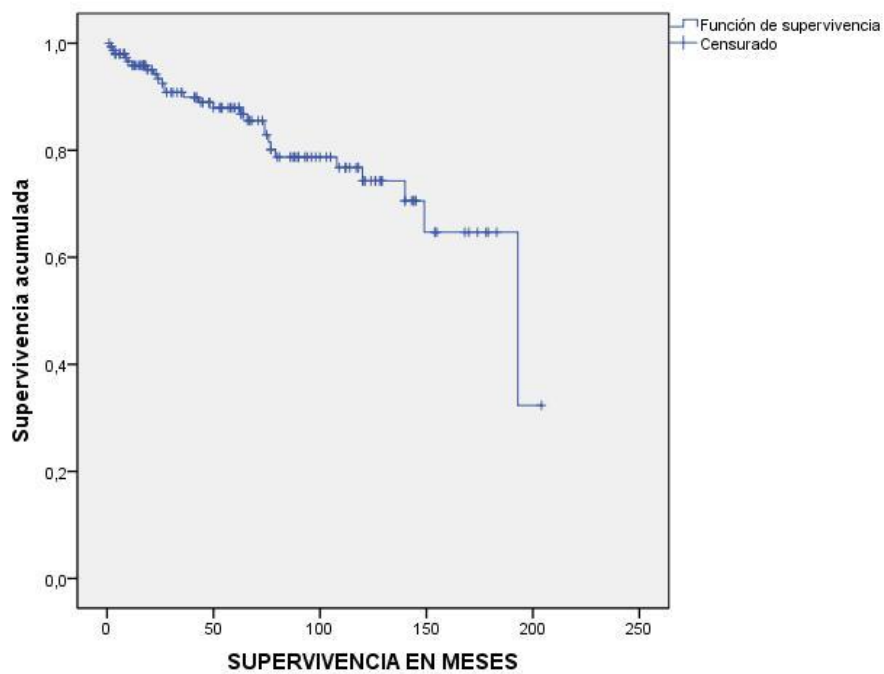


Figura 30: Supervivencia global de la serie.

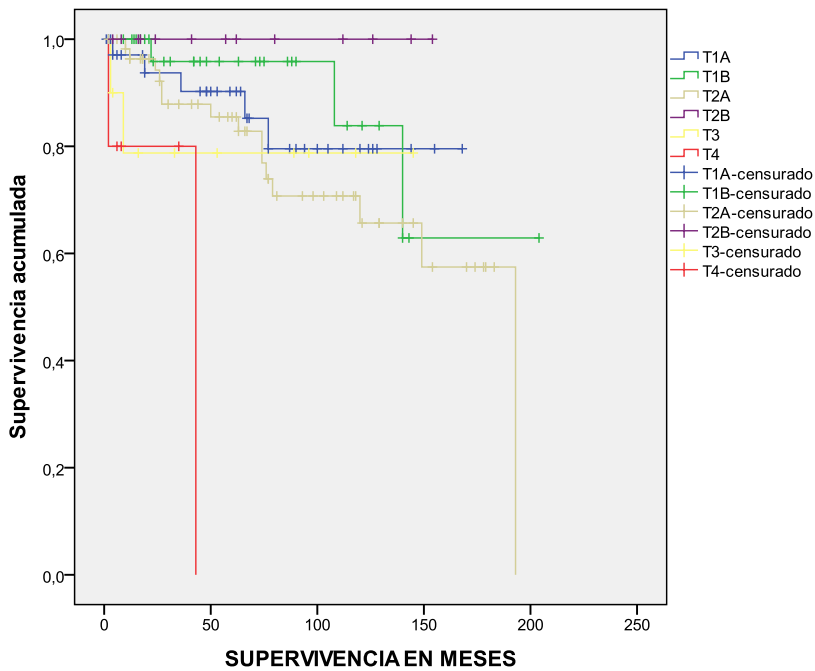


Figura 31: Supervivencia en función del descriptor T.

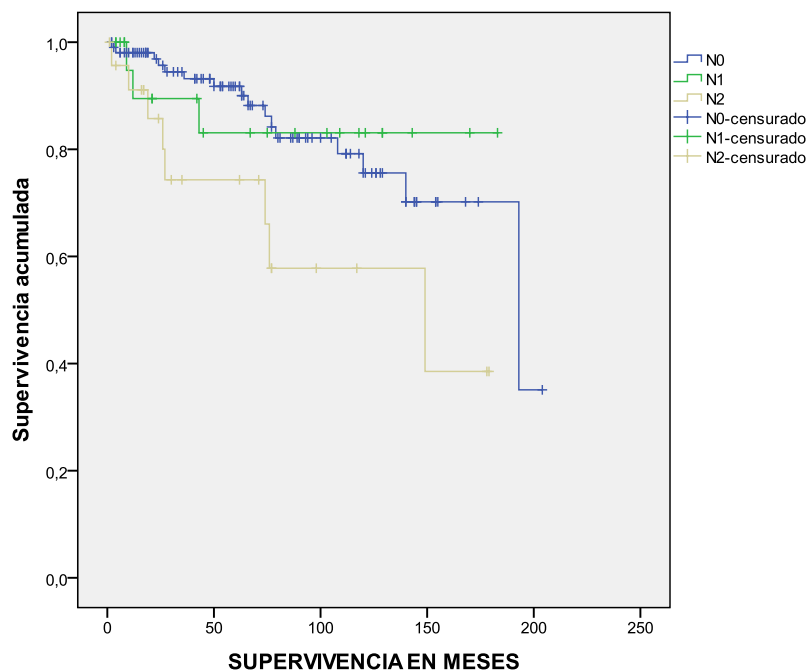


Figura 32: Supervivencia en función del descriptor N.

En cuanto a la localización del tumor, se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes en relación con su situación central o periférica, aunque éstas no llegaron a ser significativas ($p=0,078$).

Analizando la influencia pronóstica de las diferentes características histológicas de estos tumores, no encontramos que el grado de diferenciación (Figura 33), los diferentes subtipos histológicos (Tabla 14) o la existencia de necrosis tumoral tuvieran influencia en la supervivencia de los enfermos.

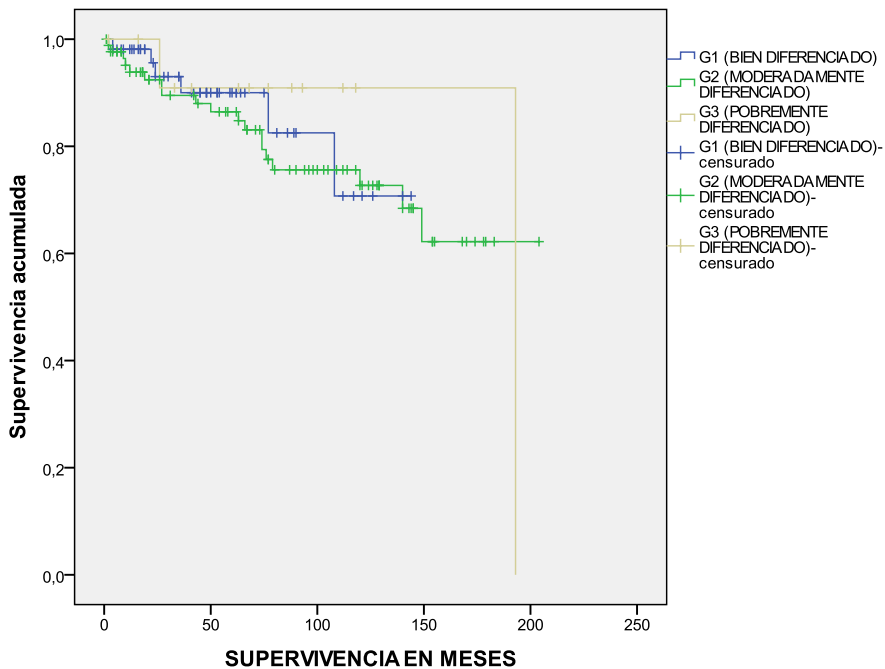


Figura 33: Supervivencia en función del grado de diferenciación.

Tabla 14: Supervivencia en función del subtipo histológico.

Subtipo histológico	N	Eventos	Supervivencia 2 años	Supervivencia 5 años
Acinar (glanduliforme)	29	6	92,2%	82,4%
Organoide (solido)	74	9	96,7%	93%
Fusocelular	8	1	100%	100%
Papilar	2	0	100%	100%
Global	115	16		

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,289	4	,863

La formación de rosetas en el estudio de la arquitectura celular de estos tumores presentó diferencias en las supervivencias, siendo peor el pronóstico de los pacientes que no las presentaban (146 meses de media frente a 186 meses) (Figura 34). Sin embargo, estas diferencias se mostraron muy cerca de la significación estadística, probablemente en relación con el tamaño muestral ($p=0,069$).

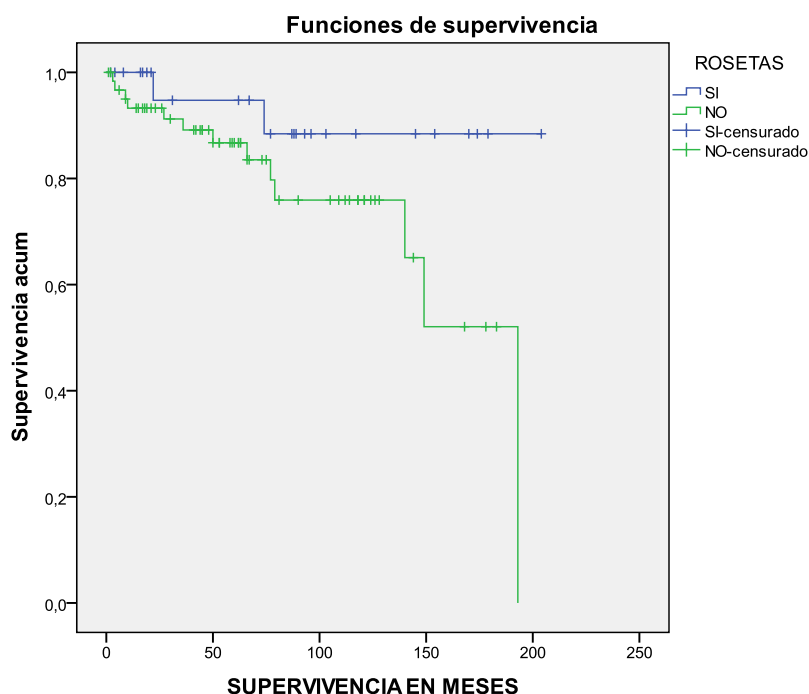


Figura 34: Supervivencia en función de la formación de rosetas.

Por otra parte, al estudiar la relación entre el índice mitótico y la sobrevida presentada, también encontramos que aquellos pacientes con tumores cuyo índice mitótico era mayor que la media (índice mitótico mayor de 5) presentaban supervivencias menores aunque sin significación estadística ($p=0,16$) (Figura 35).

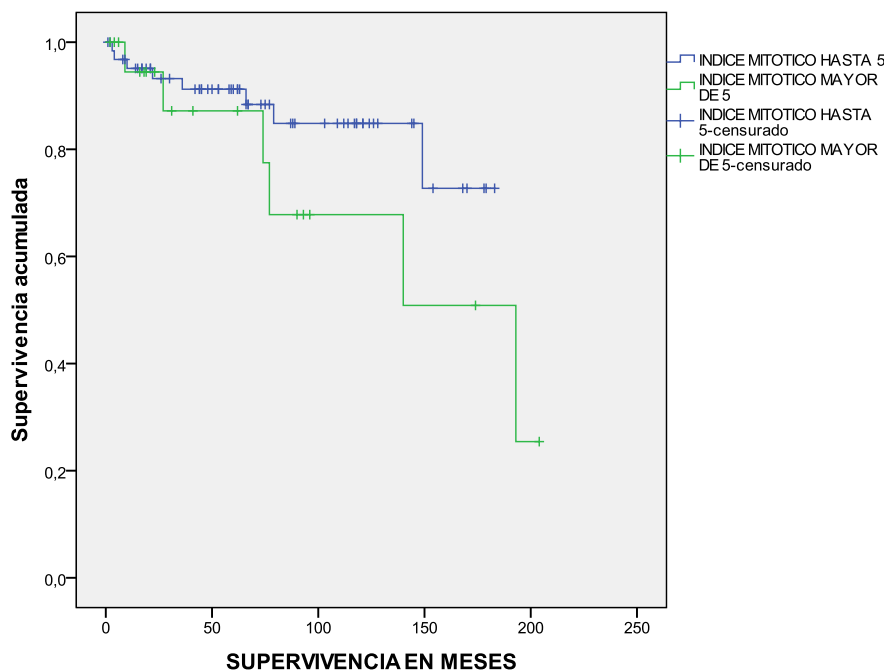


Figura 35: Supervivencia en función del índice mitótico.

Con respecto a la cuantificación del índice de proliferación determinado por la expresión de Ki-67, se encontraron diferencias en la supervivencia entre aquellos pacientes que presentaban un Ki-67 por encima de la media (mayor de 10%) y por debajo de la media, aunque sin significación estadística (148 meses frente a 164; $p=0,139$) en probable relación con el tamaño muestral ya que sólo se determinaron en 69 pacientes (Figura 36). Se realizaron comparaciones con diferentes puntos de corte publicados en la literatura, 4-6%, sin encontrar diferencias significativas en la supervivencia.

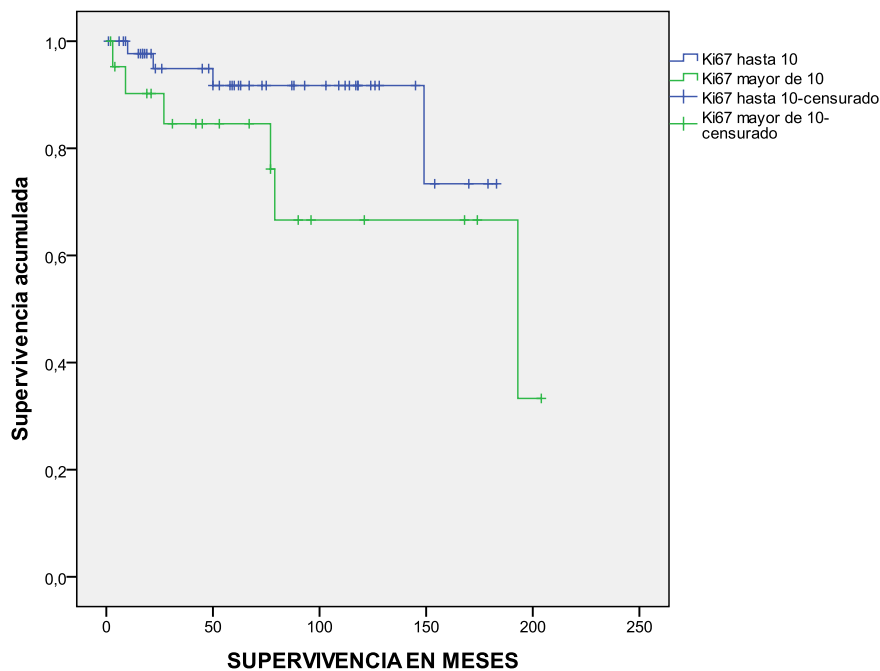


Figura 36: Supervivencia en función del grado de inmunorreactividad a Ki-67.

Al realizar el estudio multivariante, el descriptor N, el descriptor M y el índice mitótico se comportaron como factores pronósticos independientes en relación con la supervivencia de estos enfermos (Tabla 15).

Tabla 15: Análisis multivariante en relación con la supervivencia en la serie.

Variable	Sig	Exp(B)
N	0,007	3,735
M	0,000	9,646
Índice mitótico	0,025	7,255

5.3 ESTUDIO DE RECURRENCIAS

El tiempo medio libre de enfermedad en la serie fue de 163,35 meses (IC al 98% de 149 a 177,7 meses). A los 2 años, el 89,9% de los pacientes se encontraban libres de enfermedad y a los 5 años, el 82,9% (Figura 37).

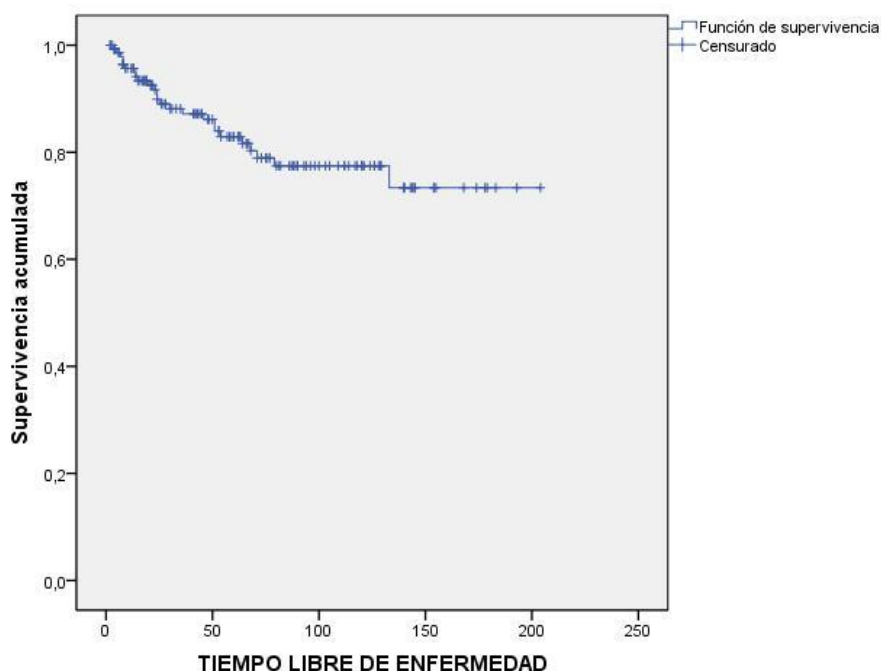


Figura 37: Tiempo libre de enfermedad.

Del total de pacientes que presentaron algún tipo de recidiva (n=25, 16,3%), en 3 casos (2%) se trató de una recidiva locorregional, en 21 a distancia (14,3%) y en 2 de ambos tipos (1,4%). La localización más frecuente de la recidiva locorregional fue el mediastino (3 casos), mientras que en el caso de las metástasis a distancia, la hepática fue la localización más frecuente (10 casos). En

la tabla 16 se muestra la distribución por localizaciones de las metástasis a distancia.

Tabla 16: Distribución por localizaciones de las metástasis a distancia en la serie.

Localización	N
Hepáticas	10
Cerebrales	4
Óseas	3
Pulmonares	3
Diseminadas	5

Considerando en conjunto ambos tipos de recurrencia, el 53,1% de los pacientes que presentaron recidivas presentaban afectación ganglionar hiliar y/o mediastínica en la estadificación quirúrgico-patológica del tumor primario.

Al realizar el estudio univariante, se encontraron diferencias en el tiempo libre de enfermedad entre las diferentes categorías del factor T de la clasificación TNM (Figura 38), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas aunque sí muy próximas ($p=0,06$). En cuanto al factor N, se encontraron asimismo estas diferencias, que sí fueron en este caso estadísticamente significativas ($p=0,024$) (Figura 39).

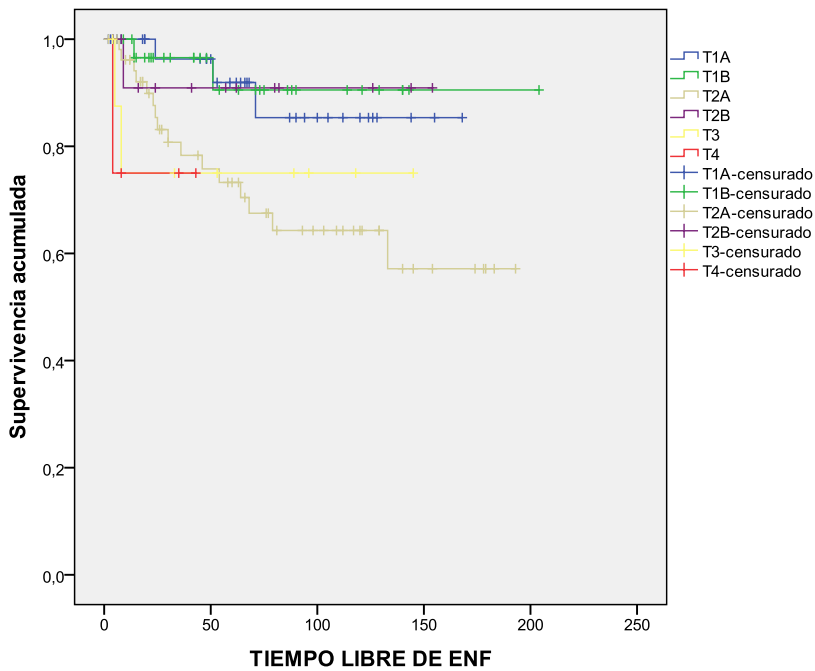


Figura 38: Tiempo libre de enfermedad en función del descriptor T.

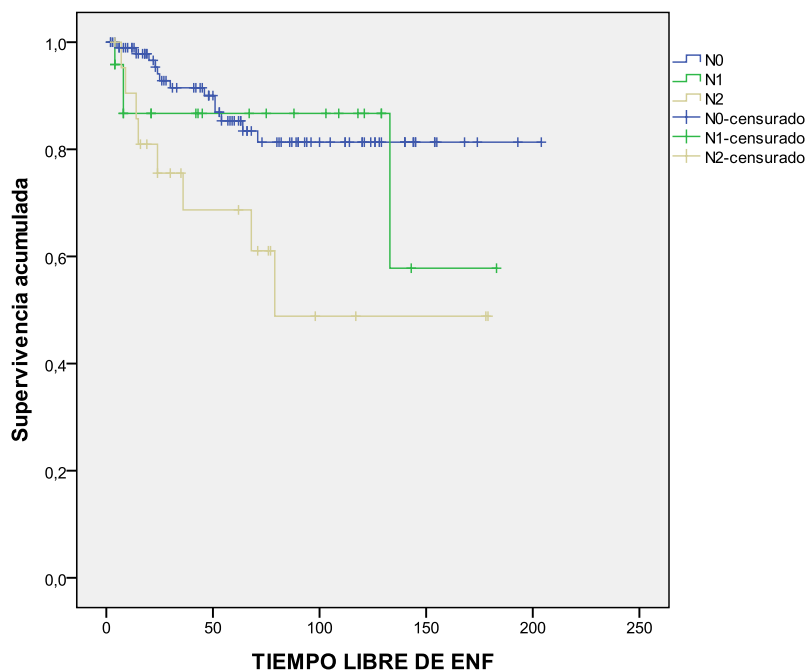


Figura 39: Tiempo libre de enfermedad en función del descriptor N.

Con respecto a la resección practicada, aquellos pacientes sometidos a una resección sublobar (incluyendo resección segmentaria y broncoplastica sin resección pulmonar, $n=16$) presentaron con mayor frecuencia una recidiva locorregional ($n=2$, 13,3%), frente a los que se sometieron a una resección reglada (lobectomía, bilobectomía o neumonectomía con o sin técnica broncoplastica asociada) que fue del 2,4% ($n=3$) con diferencias estadísticamente significativas en el intervalo libre de enfermedad entre ambos grupos (media del tiempo libre de recidiva de 196,5 meses frente a 142 meses; $p=0,04$) (Figura 40).

Si repetimos este análisis para el caso de desarrollo de metástasis a distancia, no encontramos esta asociación.

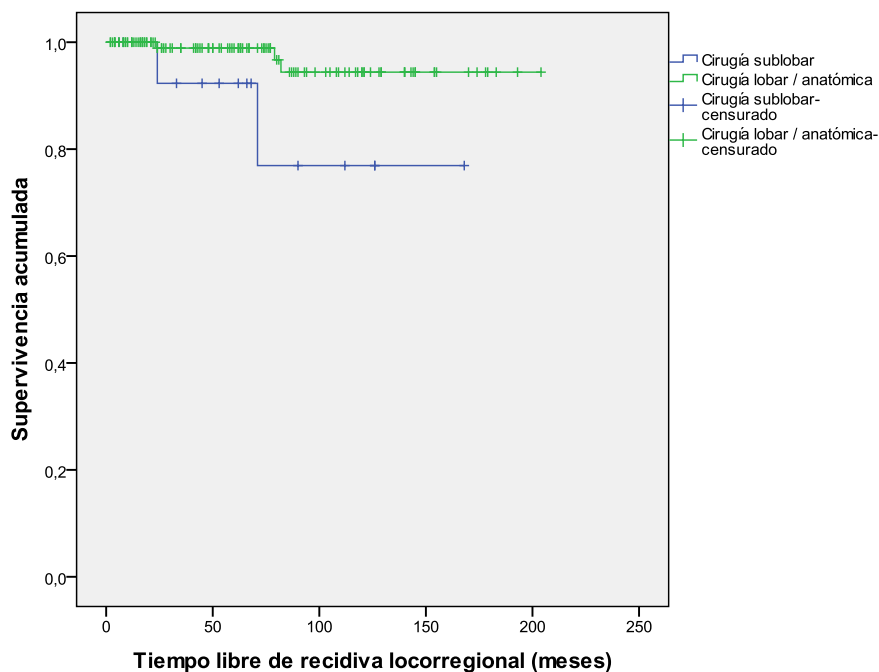


Figura 40: Tiempo libre de recidiva locorregional en función de la resección practicada.

Al estudiar la influencia de las diferentes características histológicas, ni el grado de diferenciación, ni el subtipo histológico, ni la existencia de necrosis mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes. Tampoco se encontraron diferencias según la existencia o no de rosetas en la arquitectura celular. Ni el índice mitótico ni el Ki-67 mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de

enfermedad, si bien aquellos pacientes con un índice mitótico por encima de la media presentaban mayores tasas de recurrencia.

En el estudio multivariante, sólo el status N se comportó como un factor pronóstico independiente en relación con el desarrollo de recurrencia a cualquier nivel en los tumores carcinoides atípicos (Tabla 17).

Tabla 17: Análisis multivariante en relación con la supervivencia libre de enfermedad en la serie.

Variable	Sig	Exp(B)
T	0,106	1,315
N	0,035	1,647

6 DISCUSIÓN

Los carcinoides atípicos son un subtipo de tumores poco frecuentes dentro de las neoplasias pulmonares. Se estima que los tumores carcinoides constituyen el 1-5% de todas las neoplasias pulmonares y el tumor carcinoide atípico representa el 10% de esta subpoblación y sólo el 0,1-0,2% de todos los cánceres de pulmón²⁹¹.

Estas lesiones pertenecen al espectro de tumores pulmonares neuroendocrinos, donde el deterioro gradual de la organización del patrón histológico está íntimamente relacionado con el pronóstico de los mismos y así, presentan un comportamiento clínico y un perfil biológico comprendido entre tumores de bajo grado con un curso clínico relativamente indolente como el tumor carcinoide típico, y los tumores neuroendocrinos de alto grado con un comportamiento biológico agresivo, como el carcinoma neuroendocrino de célula grande y el carcinoma microcítico o de célula pequeña. El tumor carcinoide atípico es un tumor con un comportamiento clínico y agresividad biológica intermedia entre el carcinoide típico y los tumores neuroendocrinos de alto grado.

Aunque la incidencia de los tumores neuroendocrinos ha aumentado notablemente en las últimas décadas, probablemente por una mejora en los criterios diagnósticos histopatológicos y por el desarrollo y difusión de los programas de detección precoz de cáncer de pulmón, el carcinoide atípico continúa siendo un subtipo poco frecuente. Además, presentan una importante heterogeneidad en su comportamiento tal como puso de manifiesto Rindi⁷² en 2013 al presentar una propuesta de clasificación por grados, en la que diferentes casos de carcinoides atípicos eran incluidos en diferentes grados tumorales. Esto, unido a su baja frecuencia, da lugar a que

exista un número limitado de estudios con casos suficientes para evaluar los potenciales factores pronósticos y desarrollar nuevos abordajes terapéuticos.

Durante muchas décadas los tumores neuroendocrinos se han considerado neoplasias raras. Aunque su incidencia ha aumentado notablemente en las últimas décadas tal y como constata Yao en 2008 tras analizar los datos del programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), los carcinoides bronquiales representan un bajo porcentaje de todas las neoplasias pulmonares¹⁴⁶. Más infrecuente es el tumor carcinoide atípico que supone el 10-20% de todos los carcinoides pulmonares según lo publicado en la literatura^{15, 45, 78, 150} lo cual es consistente con nuestros datos.

Con respecto a la incidencia en función de los sexos, las mayores series publicadas^{45, 141, 146, 149, 153} coinciden en una mayor prevalencia en el sexo femenino, asociación que se hace más fuerte cuando el tumor carcinoide se diagnostica en el contexto de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I en el que la ratio de presentación en mujeres es de 5:1¹⁴⁵. Estas series incluyen los dos subtipos histológicos de los tumores carcinoides bronquiales. Sin embargo, la incidencia de los tumores carcinoides atípicos difiere en la preferencia por sexos con respecto a los carcinoides típicos. La incidencia en mujeres es menor en el carcinoide atípico tal como reflejan las series publicadas que incluyen mayor número de casos de estos tumores^{155, 167, 245}, lo cual según los autores confirma la relación entre la incidencia en hombres y el mayor grado de malignidad. En nuestra serie existe un ligero predominio por el sexo masculino aunque los datos no muestran diferencias estadísticamente significativas.

Los tumores carcinoides bronquiales aparecen a cualquier edad, aunque la edad media de presentación es entre la 4ª y 5ª década de la vida para los tumores carcinoides típicos^{43, 246}. Los tumores carcinoides atípicos se presentan una década más tarde con una edad media similar a la del carcinoma broncogénico¹⁶¹. La edad media de presentación en la mayoría de las series oscila entre 50-60 años^{152, 161}.

^{246, 271, 272, 292}, rango que incluye la edad media de presentación en nuestra serie que es de 54,36 años. Esta mayor edad de presentación en el subtipo histológico atípico según algunos autores²⁹² sugiere una relación entre la edad y la degradación histológica de este tipo de tumores.

El consumo tabáquico entra siempre en consideración en los tumores broncopulmonares. La influencia del tabaco en la patogénesis de los tumores carcinoides es un tema a debate. Algunos estudios apuntan en esta línea aunque no hay resultados unánimes al respecto. Las series de Aydin, Asamura y Ramírez^{246, 125, 293} entre otras constatan que, en contraste con los tumores neuroendocrinos de alto grado, el hábito tabáquico es un factor con un significado incierto en los tumores carcinoides pulmonares y parece no tener una correlación importante. Sin embargo, se han publicado series^{87, 166, 167, 275, 294} que han estudiado este factor en relación con el subtipo histológico atípico encontrando una fuerte asociación. En nuestra serie, dado el carácter multicéntrico y el tipo de registro no existen datos fiables acerca del consumo tabáquico por lo que no ha sido valorado.

Los tumores carcinoides en general se localizan en el 70% de los casos en bronquios lobares o segmentarios y el resto en zonas periféricas^{26, 175}. Con respecto a la lateralidad, el 60% se localizan en el pulmón derecho y particularmente en el lóbulo medio¹⁷². En nuestra serie el 54,2% correspondía a tumores de localización central y en cuanto a la lateralidad, el 59,1% se localizaban en el hemitórax derecho, con más frecuencia en lóbulo medio y lóbulo inferior derecho, hallazgos consistentes con lo publicado en la literatura^{172, 177, 194}. Sin embargo, destaca que en nuestra serie el porcentaje de lesiones periféricas es mayor que la publicada en la literatura²⁴⁴, hallazgo que podría explicarse porque sólo se incluyen casos de subtipo histológico atípico, el cual se presenta como una lesión periférica más frecuentemente que las formas típicas^{15, 194, 231}.

La clínica y forma de presentación de estos tumores va a depender de la localización y de la liberación de sustancias vasoactivas y/o

hormonas. El 42,5% de nuestros pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico. En el resto de casos la sintomatología más habitual por orden de frecuencia fue tos, expectoración hemoptoica y cuadros neumónicos los cuales traducen una patología obstructiva del árbol bronquial. Esto refleja perfectamente el porcentaje de tumores de localización central de nuestra serie tal como vimos con anterioridad.

Los tumores carcinoides de localización central se presentan con sintomatología de obstrucción de la vía aérea, y en muchos casos los pacientes son tratados durante largos períodos como cuadros asmáticos o neumonías recurrentes^{45, 150, 172}, dato que se confirma en nuestra serie donde el 10,2% de los pacientes presentaban neumonías de repetición. El porcentaje de pacientes asintomáticos en nuestra serie al diagnóstico es más alta que la publicada en la literatura¹⁵⁰, este hallazgo es debido a que, como hemos visto anteriormente, el porcentaje de formas periféricas es mayor que en las series publicadas que incluyen todos los subtipos histológicos mientras que en la nuestra sólo se incluyen los subtipos atípicos.

Con respecto a la presentación de síndromes paraneoplásicos endocrinos en nuestra serie, el 3,7% de los pacientes presentaban hipersecreción hormonal clínica, resultado consistente con lo publicado en la literatura¹⁷⁸. El síndrome carcinoide se presenta al diagnóstico en el 0,7% de los casos^{161, 165, 167} y generalmente refleja la presencia de metástasis hepáticas que pueden aparecer hasta en el 2-5% de los casos al diagnóstico^{160, 180}. Típicamente el síndrome carcinoide se presenta cuando las lesiones hepáticas producen una cantidad de sustancia activa que supera su capacidad de degradación. También se ha descrito en casos de tumores carcinoides mayores de 5 cm⁷⁹. El síndrome carcinoide se presenta generalmente con mayor frecuencia en pacientes con carcinoides atípicos que en aquellos con formas típicas debido a la mayor probabilidad de los primeros de producir metástasis a distancia¹⁷⁵. En nuestra serie sólo el 0,6% de los pacientes se presentaron con un síndrome carcinoide al diagnóstico lo cual es comparable a los datos publicados como hemos visto con anterioridad.

El síndrome de hipersecreción hormonal más frecuente de nuestra serie fue el síndrome de Cushing que se detectó al diagnóstico del tumor en el 1,9% de nuestros pacientes. Es el síndrome endocrino más prevalente en este tipo de tumores y se diagnostica en el 1-6% de pacientes²²⁹, datos que corroboran nuestros hallazgos. El pulmón es el órgano que con más frecuencia produce secreción ectópica de ACTH^{172, 180}. En estos casos, los niveles de hormonas son más altos, la sintomatología es de inicio más abrupto y la presentación clínica es atípica.

Con respecto a otros síndromes paraneoplásicos endocrinos, se diagnosticó un único caso de acromegalia en toda la serie. La aparición de acromegalia secundaria a secreción ectópica de GHRH es extremadamente rara, aunque los carcinoides bronquiales constituyen la causa más frecuente de secreción ectópica de GHRH^{26, 79}.

Dado que los tumores neuroendocrinos pulmonares incluyen un espectro de tumores con diferente agresividad y comportamiento, es preciso realizar un abordaje terapéutico diferente para cada subtipo histológico. La cirugía es la piedra angular del tratamiento de los tumores carcinoides pulmonares²⁶. La técnica de elección es la lobectomía con una disección ganglionar mediastínica^{26, 45} siguiendo las recomendaciones de la IASLC²⁴⁹ para considerar una resección pulmonar completa. Los procedimientos broncoplásticos también han sido validados^{79, 236-238}, son consideradas técnicas seguras, con baja morbilidad y clínicamente oncológicos ya que no se asocian a un mayor riesgo de recurrencias. Existen algunos autores^{240, 241, 243} que defienden la realización de resecciones no anatómicas en el caso de tumores carcinoides típicos ya que consideran que en estos casos el tipo de resección realizada no influye en la supervivencia. Sin embargo, en el caso de los tumores carcinoides atípicos las recomendaciones incluyen la realización de una resección anatómica completa con linfadenectomía hiliomediastínica ya que en este tipo de tumores se puede presentar afectación ganglionar hasta en el 50% de los casos^{79, 167, 250}. Como hemos visto, en nuestra serie sólo se realizaron resecciones segmentarias en el 10,5%. Discutiremos más

adelante si el tipo de resección o la presencia de afectación ganglionar influyeron en la supervivencia y en la aparición de recidivas en estos pacientes.

Al diagnóstico, el 31,4% de nuestros pacientes presentaban afectación ganglionar y el 5,9% metástasis a distancia, datos consistentes con lo publicado en la literatura. Rea¹⁶¹ en 2007 ya publica una tasa de afectación ganglionar del 28,5%. En un estudio retrospectivo publicado por Daddi¹⁶⁷ en 2014 que analiza sólo el subtipo histológico atípico e incluye a casi 250 pacientes, se observó una tasa de afectación ganglionar hiliomediastínica del 29%. En la serie publicada por Filosso en 2014²⁷³ este porcentaje alcanza el 42% y en otro trabajo posterior publicado en 2015¹⁵⁵ por el mismo autor, que incluye los casos del registro europeo de tumores neuroendocrinos de la ESTS, la tasa de afectación ganglionar es del 33%. Existen dos series más recientes publicadas en 2017 por Ramirez²⁹³ y Kornerup²⁹⁴ con metástasis ganglionares en el 34 y 29% de los casos respectivamente.

Para la estadificación de los tumores se usó la 7ª edición de la clasificación TNM siguiendo los mismos criterios que se aplican al carcinoma broncogénico²²⁴. Filosso en 2015¹⁴⁹ en el artículo publicado del grupo de trabajo de tumores neuroendocrinos de la ESTS que incluía más de 1000 casos de tumores neuroendocrinos de bajo grado, constata la efectividad de la nueva TNM para determinar el pronóstico de los tumores carcinoides. Sin embargo, tras su aplicación han aparecido algunas publicaciones²⁹⁵ que ponen el foco en las limitaciones de utilizar el mismo sistema de estadificación para el cáncer de pulmón de célula no pequeña que para los tumores neuroendocrinos. En primer lugar, los tumores neuroendocrinos son considerados una entidad separada del cáncer de pulmón de célula no pequeña a causa de sus características morfológicas, ultraestructurales, inmunohistoquímicas y moleculares. Además, existe un espectro de enfermedad desde el carcinóide típico, pasando por el carcinóide atípico, hasta los tumores neuroendocrinos de alto grado. Y por último, las curvas de supervivencia usando el sistema actual se

solapan en diferentes estadios²⁹⁶. Cattoni²⁹⁵ sugiere una modificación del sistema actual que incluya la histología y reagrupe la pT ya que la actual clasificación no tiene capacidad para estratificar la supervivencia en los diferentes subgrupos (I_A vs I_B o II_A vs II_B).

La morfología microscópica o la posibilidad de demostrar el carácter neurosecretor constituyen una manifestación de la diferenciación neuroendocrina de estos tumores. Sin embargo, si la capacidad secretora define su naturaleza, es también verdad que la presencia del fenotipo histológico común caracterizado por la organización celular en nido o bandas y un estroma fibrovascular rico, permite el reconocimiento de su carácter neuroendocrino a través de técnicas rutinarias de microscopía óptica. La desestructuración gradual de este patrón, la alteración del estroma y las variaciones en la morfología celular e índice mitótico marcan las diferencias histológicas. El diagnóstico de carcinoide atípico se define por la presencia de mitosis entre 2-10/2 mm² de área viable de tumor^{41, 43, 55}. La existencia de atipias citológicas, determinados patrones arquitecturales, invasión celular o aumento de celularidad no son suficientes para realizar el diagnóstico de carcinoide atípico⁵⁶. Si bien es verdad que en el subtipo atípico es más frecuente la presencia de mayor pleomorfismo nuclear que en los carcinoides típicos, incluyendo irregularidades en la membrana nuclear y en el nucleolo, esta característica no es específica y no forma parte de los criterios diagnósticos.

En el estudio anatomopatológico de nuestros casos el subtipo histológico predominante fue el organoide tal y como se ha descrito en la literatura^{43, 56, 297}. Para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos se recomienda el uso de marcadores neuroendocrinos que incluyen sobre todo la cromogranina, sinaptofisina y CD56^{43, 56}. En nuestra serie un 86,5% de los tumores estudiados fueron positivos para cromogranina, un 73% para sinaptofisina, un 44,8% para CD56. Tal y como ocurre en nuestro trabajo, se ha descrito ya anteriormente^{25, 78} que existe un porcentaje de tumores carcinoides, particularmente carcinoides atípicos, que puede alcanzar el 20%, que no expresan

todos los marcadores neuroendocrinos. Con respecto a la positividad para TTF-1, en nuestra serie fue del 23,9%, que coincide con lo publicado en la literatura^{43, 78} donde alcanza hasta el 50%.

La supervivencia de nuestra serie fue de 88,9% a 5 años, ligeramente superior a las publicadas en la literatura en series quirúrgicas que oscilan entre 56-86% a 5 años^{155, 167, 226, 240, 244, 246, 272}. En nuestra serie el descriptor T, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis se mostraron como factores pronósticos en la supervivencia en el análisis univariante.

La afectación ganglionar mediastínica en los tumores carcinoides atípicos es más frecuente que en los típicos, como se ha comentado con anterioridad. Además, ya ha sido considerada la influencia que tenía la clasificación histológica en su valor pronóstico^{153, 227, 256, 273}. Entre otros, estos autores han demostrado que la afectación ganglionar mediastínica tenía un impacto en la supervivencia y en la aparición de recidivas más importante en los carcinoides atípicos que en el subtipo típico. Por este motivo, la linfadenectomía se considera un requisito para considerar el tratamiento como oncológicamente completo y permite plantear posteriormente estrategias para tratamientos adyuvantes. En 2014, García Yuste¹⁴³ vuelve a poner de manifiesto que el número de pacientes en estadio I disminuye gradualmente de carcinoides típicos a atípicos y aumenta notablemente el número de pacientes en estadio II y III en casos de carcinoides atípicos. Esto refleja indirectamente la importancia de la agresividad histológica como un factor determinante en el descriptor T y N.

En las series quirúrgicas que incluyen un mayor número de casos de histología atípica y en las que se consideran los factores pronósticos de forma específica^{82, 153, 167, 227, 230, 245, 273} se considera la afectación ganglionar mediastínica como el factor pronóstico más importante en la supervivencia de los pacientes con tumores carcinoides atípicos.

Con respecto al descriptor T, ya había sido valorado previamente en el grupo EMETNE y así García Yuste ya publica en 2007¹⁵³ que la T condiciona un peor pronóstico en pacientes con histología atípica ya que se observaba un empeoramiento de la supervivencia en tumores mayores de 3 cm con histología atípica y no para los carcinoides típicos. Recientemente en 2015 Filosso¹⁵⁵ presenta los resultados del Grupo de Trabajo de Tumores Neuroendocrinos de la ESTS que incluye un número elevado de tumores carcinoides atípicos y encuentra que el tamaño tumoral se comporta como un factor pronóstico independiente en relación con la supervivencia.

Cuando se valoró la influencia de la localización tumoral en la supervivencia, se observaron diferencias en la supervivencia en relación con su situación central o periférica que no alcanzaron la significación estadística. En la literatura se ha publicado^{149, 227} que este peor pronóstico de los tumores de localización periférica puede explicarse por la ausencia de síntomas comparado con aquellos casos en los que asientan sobre bronquios principales o lobares. En estos casos al producirse un crecimiento endoluminal puede dar lugar a tos, disnea, neumonías de repetición y hemoptisis con lo que se realiza un diagnóstico más precoz.

Con respecto al significado pronóstico de algunas características histológicas, en nuestra serie encontramos diferencias en la supervivencia de pacientes teniendo en cuenta el índice mitótico (punto de corte de índice mitótico mayor de 5), aunque no alcanzaba la significación estadística en el análisis univariante pero si en el multivariante. De igual manera, la presencia de rosetas en el patrón arquitectural mostró influencia pronóstica positiva en la supervivencia de estos enfermos con diferencias que rozaron la significación estadística. Estos datos son congruentes con lo publicado con anterioridad. Beasley⁸⁷ en una serie de 106 tumores carcinoides atípicos demuestra que entre los hallazgos histológicos que se asociaban a mal pronóstico como factores independientes en el análisis multivariante estaba el índice mitótico (estratificado en 2-5 y 6-10 por estadio); mientras que la presencia de rosetas era el único

factor independiente con valor pronóstico positivo. También Grimaldi¹⁰³ en 2011 y en 2016 Okereke²⁷⁴ comunican que el índice mitótico se comporta como factor pronóstico en este tipo de tumores.

El índice de proliferación medido como la positividad frente al antígeno Ki-67 ha sido evaluado de forma muy exhaustiva en los tumores neuroendocrinos pulmonares, tal y como hemos visto en la introducción, con diversas implicaciones diagnósticas, pronósticas y en el grado tumoral. Desde que el antígeno se identificó en las células durante todas las fases del ciclo excepto en la fase de reposo⁹⁵⁻⁹⁶, se convirtió en un elemento muy importante en la definición de los tumores neuroendocrinos^{41, 55} ya que, aunque su expresión nuclear es proporcional al índice mitótico, revela un mayor número de células con capacidad proliferativa. Aunque hoy en día la cuantificación del Ki-67 no está acreditada para diferenciar subtipos de tumores neuroendocrinos por solapamiento en los puntos de corte de categorías tumorales adyacentes, su diferente distribución entre tumores de bajo grado-grado intermedio-alto grado lo convierten en un factor discriminante irremplazable sobre todo en muestras de biopsia²⁹⁷.

Si tenemos en cuenta que se trata de un factor que está estrechamente relacionado con la biología tumoral y que su uso se ha convertido en obligado para la clasificación y el manejo terapéutico de tumores neuroendocrinos gastrointestinales²⁸¹ así como en el estudio y seguimiento de tumores mamarios, tiroideos y ováricos²⁸²⁻²⁸⁴, el estudio de su valor pronóstico en los tumores neuroendocrinos pulmonares no ha sido una excepción^{98, 101-103, 107-108, 287}. El carcinoide atípico se encuentra en una zona intermedia entre dos extremos de un espectro tumoral con unas diferencias de comportamiento muy marcadas por lo que algunos autores²⁹⁷ se plantean que es sobre todo en esta categoría tumoral donde el Ki-67 podría convertirse en un criterio que facilita la toma de decisiones clínicas. De hecho, Pelosi²⁹⁷ en esta misma publicación se plantea la cuantificación del Ki-67 como un elemento importante para estratificar pacientes en categorías clínicas más definidas con intención pronóstica y que no sólo tenga en cuenta características morfológicas.

En nuestra serie se valoró la influencia pronóstica del índice de proliferación medido con Ki-67 usando como punto de corte la media de su valor en el grupo (10%); se encontraron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos de pacientes pero no alcanzaron la significación estadística. Se realizó el mismo análisis con otros puntos de corte 4%-5%-6% sin encontrar diferencias en ningún caso en cuanto a su valor como factor pronóstico en la supervivencia ni en la aparición de recidivas.

Existen numerosas publicaciones que estudian el valor pronóstico de la determinación de Ki-67 en tumores carcinoides pulmonares. Ya en 1995 Costes¹⁰², usando el Ki-67 con un punto de corte de 4%, identificaba carcinoides atípicos con peor pronóstico ya que se asociaban a un mayor porcentaje de recidivas a distancia. Laitinen¹⁰⁷ más tarde en 2000 relaciona el peor pronóstico de los tumores carcinoides atípicos frente a los típicos por su mayor tasa de proliferación celular en relación con la determinación de Ki-67. En 2011 Grimaldi¹⁰³ confirma los hallazgos anteriores e identifica mediante curvas ROC el punto de corte de 4% como aquél que mejor discriminaba los tumores carcinoides que presentaban metástasis a distancia durante su seguimiento. Walts⁹⁸ en 2012 encuentra diferencias pronósticas entre tumores carcinoides típicos y atípicos en relación a la determinación de Ki-67 aunque destaca la presencia de zonas de solapamiento entre categorías. Ese mismo año Zahel¹⁰¹ y un año más tarde Filosso²⁴⁵ también relacionan el índice Ki-67 con un peor pronóstico en tumores carcinoides por su asociación con la presencia de afectación ganglionar y metástasis a distancia usando un punto de corte de 6%. En 2014 Liu¹⁰⁸ publica una serie donde la determinación de Ki-67 se realizó de forma automatizada y mediante regresión lineal, encontró una fuerte correlación entre el índice mitótico y el valor de Ki-67, identificando a este último como un factor pronóstico independiente de muerte y recurrencia. Este trabajo valora los puntos de corte usados en la literatura y encuentra que el 7% y 50% separa las categorías tumorales evitando solapamientos sobre todo en carcinoides atípicos y carcinomas neuroendocrinos de célula grande. Este último año se han publicado dos estudios^{293, 298}

que usan como punto de corte el valor de 10% y concluyen que los pacientes con carcinoides atípicos con un índice de proliferación mayor del 10% tienen un peor pronóstico que el esperado para un carcinóide atípico teniendo en cuenta sólo criterios morfológicos.

A diferencia de todo lo comentado con anterioridad, nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de nuestros enfermos aunque sí clínicas en relación con el índice de proliferación Ki-67. Hemos usado los diferentes puntos de corte que con más frecuencia se han usado en las series publicadas sin encontrar ninguna diferencia. En la serie publicada por Daddi¹⁶⁷ en 2014 que incluye a un número muy importante de tumores carcinoides atípicos, tampoco la valoración del índice de proliferación de Ki-67 mostró influencia pronóstica en la supervivencia en el análisis multivariante.

Aunque en la actualidad las características morfológicas son la base de la clasificación de los carcinoides, tras analizar los estudios anteriores que incluyen a cerca de 2000 pacientes habría que considerar la posibilidad de que el actual sistema clasificatorio podría no ser óptimo a la hora de predecir una estratificación pronóstica y planificar una terapia adecuada, ya que observamos que existe un importante número de tumores carcinoides atípicos con índices elevados de Ki-67 aun con un recuento mitótico propio de su categoría que presentan comportamientos más agresivos.

Esta discrepancia de nuestros datos con respecto a lo publicado en la literatura puede deberse a varios factores. Por un lado, el tamaño muestral puede ser insuficiente dado que se observan claras diferencias en las medianas de supervivencias entre los grupos de pacientes aunque no alcanzan la significación estadística. Además, las propias características del estudio, multicéntrico, y la imposibilidad de que todas las muestras fueran valoradas por un mismo patólogo acentúan las diferencias interobservador que existen habitualmente en las determinaciones de Ki-67 en función del método de determinación (contaje manual, estimación visual o cuantificación automatizada).

Hay que tener en cuenta además, que tampoco ha sido homogénea la técnica de fijación de la pieza, los sistemas de tinción y los reactivos. Otra consideración a tener en cuenta a la hora de valorar los resultados en la determinación de Ki-67 es que también existe una distribución heterogénea intratumoral del antígeno^{75, 297}. Por estos motivos de falta de reproductibilidad es por lo que el índice mitótico ha permanecido en el tiempo como criterio clasificatorio, aunque la reproductibilidad del Ki-67 no es peor que la de otros marcadores inmunohistoquímicos o incluso del índice mitótico²⁹⁹. A pesar de todo lo dicho, existe un trabajo reciente³⁰⁰ que demuestra su reproductibilidad si se siguen las reglas metodológicas publicadas en la nueva clasificación^{41, 55}.

Aun teniendo en cuenta que los tumores carcinoides típicos y atípicos comparten muchas alteraciones genéticas y moleculares, tal y como vimos en la introducción, el grupo de los tumores carcinoides es biológicamente heterogéneo y existe un subgrupo de lesiones con un potencial proliferativo alto puesto de manifiesto por el índice Ki-67 tal y como hemos visto. El hecho de que nuestra serie sólo incluya tumores carcinoides atípicos y no tenga en consideración el extremo del espectro tumoral con mejor pronóstico puede dar lugar a que no tengamos la representación suficiente de tumores con un índice de proliferación bajo, de manera que el punto de corte del índice Ki-67 de 10% tenga significación estadística. Habría que considerar una nueva línea de trabajo que incluya todos los tumores carcinoides típicos y atípicos de manera que la valoración pronóstica medida con Ki-67 tenga potencia suficiente al aumentar el número de casos y además un valor discriminatorio al incluir tumores con agresividad biológica distinta.

Con respecto al estudio de recidivas, en nuestra serie la afectación ganglionar y la aparición de recidivas van íntimamente ligados y se ha mostrado como factor pronóstico tanto en el análisis univariante como multivariante apareciendo como único factor pronóstico independiente. Existen varias series publicadas que confirman estos datos^{143, 161, 230, 245, 256, 269, 273} y que concluyen que la afectación ganglionar es el factor más importante relacionado con la aparición de

recidivas. Thomas en 2001²⁵⁶ ya presenta esta fuerte asociación y en su serie encuentra que los carcinoides atípicos con afectación ganglionar presentan metástasis a distancia en más del 60% de los casos. Todos estos datos corroboran, igual que nuestros resultados, la necesidad de realizar una disección ganglionar sistemática dada la influencia del descriptor N en la probabilidad de aparición de recurrencias en los pacientes con tumores carcinoides atípicos.

La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento de este tipo de tumores. La exéresis completa mediante una resección reglada y la disección ganglionar mediastínica es el tratamiento de elección. En nuestra serie el 13,3% de los pacientes que se sometieron a una resección segmentaria presentaron una recidiva locorregional frente al 2,4% de los pacientes que se sometieron a una resección reglada. Esta asociación entre las resecciones segmentarias y la aparición de recidivas ya ha sido corroborada anteriormente en diversas publicaciones^{155, 246, 272}. Existen autores que han valorado la realización de resecciones segmentarias en tumores carcinoides. Fox y Yendamuri^{242, 241} justifican su realización en tumores carcinoides típicos y, de igual modo que Raz²⁴³ en 2015, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en relación con la extensión de la cirugía en el caso de tumores carcinoides típicos. Concluyen que la extensión de la resección no predice la supervivencia en los carcinoides típicos pero no hacen extensiva esta afirmación a los tumores carcinoides atípicos debido a su mayor probabilidad de afectación ganglionar como hemos visto con anterioridad.

7 CONCLUSIONES

1. Los tumores carcinoides atípicos representan el 11,6% de todos los tumores carcinoides incluidos en el registro. Se diagnostican con más frecuencia en la quinta década de la vida y no tienen predilección clara por ningún sexo.
2. Los tumores carcinoides atípicos tienen un comportamiento biológico intermedio ya que más del 30% de los pacientes tenían afectación ganglionar hiliomediastínica y la supervivencia a 5 años fue de 88,9%.
3. La afectación ganglionar, el desarrollo de metástasis a distancia y el índice mitótico más que la determinación de Ki-67, se mostraron como factores pronósticos independientes en relación con la supervivencia de estos enfermos.
4. Aunque la realización de resecciones sublobares se relaciona con la aparición de recidivas locorregionales, es la afectación ganglionar el único factor pronóstico independiente en la aparición de recidivas locorregionales y a distancia.

5. En este sentido, es mandatoria la realización de una correcta estadificación del paciente así como su estimación pronóstica, de cara a planificar los tratamientos más adecuados.
6. Dada la falta de significación estadística al valorar la influencia pronóstica de la determinación de Ki-67 en la supervivencia de estos pacientes, y habida cuenta que tanto carcinoides típicos como atípicos pertenecen a un espectro continuo de actividad celular y agresividad, deberíamos considerar una línea de trabajo que incluya ambos subtipos de carcinoides con el fin de aumentar la potencia y conseguir un valor discriminativo al incluir tumores con agresividad biológica diferente.



8 ANEXOS





8.1 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1:	Reactividad argirófila de un tumor neuroendocrino pulmonar.....	8
Figura 2:	Inmunorreactividad para cromogranina A de un tumor neuroendocrino pulmonar.....	9
Figura 3:	Inmunorreactividad para sinaptofisina de un tumor neuroendocrino pulmonar.....	9
Figura 4:	Inmunorreactividad para CD56 de un tumor neuroendocrino pulmonar.....	10
Figura 5:	Imagen de microscopía electrónica de un tumor carcinoide. Podemos objetivar gran cantidad de gránulos neuroendocrinos, de morfología homogénea y distribución difusa dentro del citoplasma de la misma célula y entre células del mismo tumor.....	11
Figura 6:	Representación esquemática de los cuerpos neuroepiteliales como sensores de la vía aérea.....	133
Figura 7:	Imagen microscopía óptica (M.O.). Carcinoide típico.	21
Figura 8:	Imagen M.O. Tumorlet peribronquiolar	22
Figura 9:	Imagen M.O. Carcinoide atípico (A) con dos focos de necrosis (B).....	23
Figura 10:	Imagen M.O. Carcinoma neuroendocrino de célula grande (A) con extensas áreas de necrosis (B).	24
Figura 11:	Imagen M.O. Carcinoma microcítico o de célula pequeña.....	25
Figura 12:	Imagen M.O. Tumor neuroendocrino pulmonar grado I. (A) No se aprecian mitosis ni focos de necrosis. (B) Inmurreactividad frente a Ki-67 menor de 4%.	35
Figura 13:	Imagen M.O. Tumor neuroendocrino pulmonar grado II. (A) Se aprecia foco de necrosis. (B) Inmurreactividad frente a Ki-67 >4% pero <25%.....	36

Figura 14: Imagen M.O. Tumor neuroendocrino pulmonar grado III. (A) Importante número de mitosis. (B) Intensa inmureactividad frente a Ki-67.....	37
Figura 15: Lesión bien delimitada con superficie de corte de aspecto amarillento que corresponde a carcinoide típico.....	39
Figura 16: (A) Visión endoscópica de tumor carcinoide típico que protruye en la luz bronquial. (B) Aspecto macroscópico tras la escisión quirúrgica. (C) Crecimiento de la lesión hacia la luz bronquial. (D) Inmunorreactividad para ACTH.....	40
Figura 17: Imagen M.O. diferentes patrones arquitecturales del carcinoide típico: (A) organoide, (B) en nidos, (C) fusocelular.....	42
Figura 18: Fases del ciclo celular	48
Figura 19: Tumor carcinoide típico mostrando nidos y cordones. No se evidencian mitosis o necrosis. En la foto inferior, Ki-67, 20x, muestra 4,6% positividad por análisis digital de la imagen.....	51
Figura 20: Tumor carcinoide atípico mostrando patrón de crecimiento sólido con zonas de necrosis. En la foto inferior, Ki-67, 20x, muestra 12,7 % positividad por análisis digital de la imagen.....	52
Figura 21: Imagen M.O. (A) Tumorlets en paciente con DIPNECH. (B) Inmunorreactividad para CD 56.	59
Figura 22: (A) Hiperplasia de células neuroendocrinas en la submucosa bronquiolar. (B) Detalle. (C) Inmunorreactividad para CD 56.....	60
Figura 23: Probabilidad estimada de tumores carcinoides típicos (TC) y atípicos (AC) en función de la edad de presentación, localización anatómica y afectación ganglionar. (A) Edad < 35 años. (B) Edad 35-50 años. (C) Edad > 50 años. Según datos de Detterbeck, 2014 ¹⁷²	66
Figura 24: Imagen endoscópica de tumor carcinoide típico localizado en bronquio segmentario del lóbulo superior derecho.	71

Figura 25: Distribución anatómica de tumores carcinoides centrales y periféricos según datos de Detterbeck, 2014 ¹⁷² (BPD: bronquio principal derecho; LSD: lóbulo superior derecho; LM: lóbulo medio; LID: lóbulo inferior derecho; BI: bronquio intermediario; BPI: bronquio principal izquierdo; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo).....	73
Figura 26: Imagen de TC en paciente con tumor carcinoide central con contornos bien definidos y ligeramente lobulados.....	75
Figura 27: Imagen de TC de paciente con tumor carcinoide endobronquial a nivel de bronquio lobar superior derecho.	76
Figura 28: Imagen TC de tumor carcinoide en bronquios segmentarios del lóbulo inferior izquierdo que produce impactación mucosa distal con imagen en “dedo de guante”.	77
Figura 29: TC de paciente con diagnóstico histopatológico de DIPNECH en el que se evidencia múltiples lesiones puntiformes sobre un parénquima pulmonar con áreas de atenuación en mosaico.....	79
Figura 30: Supervivencia global de la serie.	118
Figura 31: Supervivencia en función del descriptor T.	119
Figura 32: Supervivencia en función del descriptor N.....	120
Figura 33: Supervivencia en función del grado de diferenciación.	121
Figura 34: Supervivencia en función de la formación de rosetas.....	122
Figura 35: Supervivencia en función del índice mitótico.....	123
Figura 36: Supervivencia en función del grado de inmunorreactividad a Ki-67.	124
Figura 37: Tiempo libre de enfermedad.	125
Figura 38: Tiempo libre de enfermedad en función del descriptor T.....	127
Figura 39: Tiempo libre de enfermedad en función del descriptor N.	128
Figura 40: Tiempo libre de recidiva locorregional en función de la resección practicada.....	129



8.2 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Criterios diagnósticos propuestos para los tumores pulmonares neuroendocrinos en la clasificación de Travis de 1998. Reproducción original de Travis y cols, 1998 ⁴²	28
Tabla 2:	Clasificación de los tumores pulmonares neuroendocrinos de la OMS 1999.....	29
Tabla 3:	Clasificación de los tumores neuroendocrinos según la clasificación de la OMS de 2015.....	30
Tabla 4:	Criterios de clasificación de los tumores neuroendocrinos según la clasificación de la OMS de 2015.	32
Tabla 5:	Parámetros para el sistema de grados de tumores pulmonares neuroendocrinos.....	34
Tabla 6:	Valor discriminativo de los marcadores neuroendocrinos ⁸²	46
Tabla 7:	revisión del uso de ¹⁸ F-FDG PET-TC en la evaluación de los tumores carcinoides	83
Tabla 8:	7ª Edición clasificación TNM de los tumores neuroendocrinos pulmonares de AJCC 2010	87
Tabla 9:	Sintomatología al diagnóstico	114
Tabla 10:	Distribución anatómica	114
Tabla 11:	Intervenciones quirúrgicas	115
Tabla 12:	Subtipo histológico.....	116
Tabla 13:	Grado de diferenciación	116
Tabla 14:	Supervivencia en función del subtipo histológico.....	121
Tabla 15:	Análisis multivariante en relación con la supervivencia en la serie.	124
Tabla 16:	Distribución por localizaciones de las metástasis a distancia en la serie.	126
Tabla 17:	Análisis multivariante en relación con la supervivencia libre de enfermedad en la serie.....	130



8.3 ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-HIAA:	5-Hydroxyindoleacetic acid.
AC:	Atypical carcinoid.
ACTH:	Adrenocorticotrophic hormone.
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
ADH:	Antidiuretic hormone or vasopressin.
AE1-AE3:	Mouse monoclonal pan Cytokeratin antibody.
AJCC:	American Joint Committee on Cancer.
APUD:	Amine precursor uptake and decarboxylating
APUD-FIF:	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation- Formaldehydeinduced Fluorescence.
B-HCG:	Human chorionic gonadotropin.
BPD:	Bronquio principal derecho.
BPI:	Bronquio principal izquierdo.
CD-56:	Neural Cell Adhesion Molecule Cluster of Differentiation 56.
CK1:	Casein kinase 1.
Cga:	Campos de gran aumento.
CGRP:	Calcitonin gene-related peptide.
CLCGP:	Clinical Lung Cancer Genoma Project.
CRH:	Corticotropin-releasing hormone.
DFS:	Disease free survival.

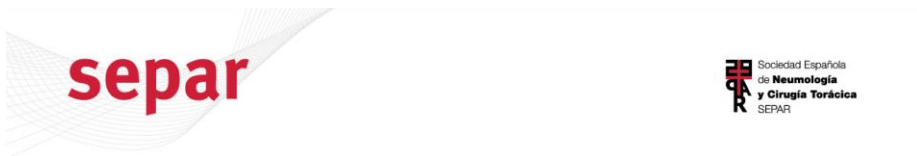
DT:	Desviación típica.
DIPNECH:	Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia.
EGRF:	Epidermal growth factor receptor.
ENETS:	European Neuroendocrine Tumor Society.
EMETNE:	Grupo cooperativo español para el estudio de los tumores neuroendocrinos.
ErbB:	Family of proteins contains four receptor tyrosine kinases.
ERCC1:	Excision Repair Cross-Complementing Rodent Repair Deficiency, Complementation Group 1.
ESTS:	European Society of Thoracic Surgery.
¹⁸ FDG:	18 Fluordesoxiglucosa.
FEV ₁ :	Forced expiratory volume in the first second.
FVC:	Forced vital capacity.
GHRH:	Growth hormone-releasing hormone.
GRP:	Gastrin-releasing peptide.
HPF:	High power field.
IASLC:	International Association for the Study of Lung Cancer.
IC:	Intervalo de confianza.
IGF:	insulin-like growth factors.
KCC:	Carcinoma broncopulmonar de células de Kulchitsky.
KD:	Kilodaltons.
LID:	Lóbulo inferior derecho.
LII:	Lóbulo inferior izquierdo.

LM:	Lóbulo medio.
LSD:	Lóbulo superior derecho.
LSI:	Lóbulo superior izquierdo.
MEN-I:	Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I.
MO:	Microscopía óptica.
m-TOR:	Mammalian Target of Rapamycin.
N-CAM:	Neural Cell Adhesion Molecule.
Nd-YAG:	Neodymium-doped yttrium aluminium garnet.
NE:	Neuroendocrino.
NSE:	Neuron-specific enolase.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OS:	Overall survival.
PAAF:	Punción-aspiración con aguja fina.
PET:	Tomografía por emisión de positrones.
PM:	Peso molecular.
PNEC:	Solitary pulmonary neuroendocrine cell.
PTH:	Parathyroid hormone.
RADIANT:	RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours.
RB1:	Gene of retinoblastoma protein.
ROC:	Receiver Operating Characteristic.
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results.
SEPAR:	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
SSTR:	Somatostatin receptor.

SWI/SNF:	SWItch/Sucrose Non-Fermentable.
TC:	Tomografía computarizada.
TNM:	Tumor/Node/Metastases.
TP53:	Tumor protein p53.
TTF-1:	Thyroid Transcription Factor 1.
SUVmax:	Maximum standardized uptake value.
UICC:	Unión Internacional Contra el Cáncer.



8.4 INFORME DEL COMITÉ CIENTÍFICO Y DE INVESTIGACIÓN DE SEPAR



INFORME DEL COMITÉ CIENTÍFICO Y DE INVESTIGACIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR)

El Comité Científico y de Investigación de SEPAR ha valorado aspectos éticos y de seguridad al paciente y protección de datos del **Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos (EMETNE)** promovido por el Área de Oncología Torácica de SEPAR y dictamina que:

- Es un estudio prospectivo de seguimiento, observacional y de no intervención.
- Se garantiza que todos los pacientes otorguen su consentimiento tras información del estudio, de cuya constancia custodia cada centro participante.
- Se garantiza la seguridad y anonimización de los pacientes mediante encriptamiento de sus datos introducidos en plataforma telemática cuyo servicio técnico depende de la Universidad de Valladolid.

Se emite el presente informe para que conste donde proceda.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUMOLOGÍA Y
CIRUGÍA TORÁCICA
SEPAR

Fdo: Dra. Remedios Otero Candelera
Directora del Comité Científico y de Investigación de la SEPAR



8.5 CERTIFICADO DEL GRUPO MULTICÉNTRICO EMETNE



Universidad de Valladolid



EMETNE
ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL DE LOS TUMORES
PULMONARES NEUROENDOCRINOS
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

MARIANO GARCÍA YUSTE, Catedrático de Cirugía de la Universidad de Valladolid y Ex Coordinador Fundador del Grupo EMETNE-SEPAR

CERTIFICA:

1. Que el grupo multicéntrico EMETNE-SEPAR fue creado en el año 1998 de acuerdo con las normas existentes en aquel momento en cuanto a grupos de estudio cooperativos multicéntricos, cumpliendo todas las vigentes a cerca de la confidencialidad y seguridad de los datos
2. Que, asimismo, se siguieron los protocolos correspondientes de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, a la cual se encuentra adscrito y a cuyo marco legal se atiene, y, por otra parte, las normas para la elaboración y puesta en práctica de una base de datos anonimizada con el apoyo del departamento de Ingeniería Informática de la Universidad de Valladolid. En las publicaciones, ponencias y comunicaciones nacionales e internacionales generadas, se ha identificado oficial y sistemáticamente al Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos (EMETNE-SEPAR) como el grupo de trabajo generador del análisis de los datos reflejados en los mismos. Los proyectos de investigación financiados por SEPAR, que han sustentado hasta la actualidad el estudio, han reunido el visto bueno de las Comisiones de Investigación de los centros participantes.
3. Aunque hasta el momento, el grupo "Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Neuroendocrinos" no haya sido aún registrado por SEPAR en el Registro Nacional de Estudios Multicéntricos, consideramos que su investigación y publicaciones reúnen el carácter formal y la fiabilidad necesarios.

Valladolid, a 20 de febrero de 2018.

Fdo. Mariano García Yuste
 Catedrático de Cirugía. Universidad de Valladolid
 Jefe de Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid



9 BIBLIOGRAFÍA

1. Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:15-31.
2. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol* 2011; 24:S53–S57.
3. Kulchitsky N. Zur Frage über den bau des Darmkanals. *Arch Mikrosk Anat* 1897;49:7-35.
4. Lembeck F. 5-hydroxytryptamine in a carcinoid tumour. *Nature* 1953;172:910-911.
5. Rapport M, Green A, Page I. Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. *J Biol Chem* 1948;174:735-741.
6. Erspamer V, Asero B. Isolation of enteramine from extracts of posterior salivary glands of *Octopus vulgaris* and of *Discoglossus pictus* skin. *J Biol Chem* 1953;200:311-318.
7. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902;28:325-353.
8. Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. *Presse Med* 1914;25:237-240.
9. Warren HW, Hammar SP. The dispersed neuroendocrine system, its bronchopulmonary elements, and neuroendocrine tumors presumed to be derived from them: myths, mistaken notions, and misunderstandings. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:178-182.

10. Pearse AG. 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid 'C' cells, and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature* 1966;211:598-600.
11. Pearse AG. The diffuse endocrine system and the implications of the APUD concept. *Int Surg* 1979;64:5-7.
12. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, Eick G. Siegfried Oberndorfer and the evolution of carcinoid disease. *Arch Surg* 2007;142:187-197.
13. Modlin IM, Bodei L, Kidd M. A historical appreciation of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasia. Resolution of a carcinoid conundrum. *Thorac Surg Clin* 2014;24:235-255.
14. Lauweryns JM, Peuskens JC. Neuro-epithelial bodies (neuroreceptor or secretory organs?) in human infant bronchial and bronchiolar epithelium. *Anat Rec* 1972;172:471-481.
15. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2008;113:5-21.
16. Lloyd RV, Wilson BS. Specific endocrine tissue marker defined by a monoclonal antibody. *Science* 1983;222:628-630.
17. Marchevsky AM, Kleinerman J. Immunocytochemical studies of APUD cells in airways. Effects of nitrosodiethylamine and nitrogen dioxide. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:400-403.
18. Marchevsky AM, Keller S, Fogel JR, Kleinerman J. Quantitative studies of argyrophilic APUD cells in airways. The effects of sensitization and anaphylactic shock. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:477-480.
19. Gould VE, Linnoila RI. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias and neoplasms. *Lab Invest* 1983;49:519-537.
20. Gould VE, Linnoila RI. Pulmonary neuroepithelial bodies, neuroendocrine cells and pulmonary tumors. *Hum Pathol* 1982;13:1064-6.

21. Gordon GB, Miller LR. Studies on the bronchial counterpart of the Kultchitzky (argentaffin) cell and innervation of bronchial glands. *J Ultrastr Res* 1965;12:668-686.
22. McDowell EM, Barrett LA. Observations on small granule cells in adult human bronchial epithelium and in carcinoid and oat cell tumors. *Lab Invest* 1976;34:202-206.
23. Pan J, Copland I, Post M, Yeger H, Cutz E. Mechanical stretch-induced serotonin release from pulmonary neuroendocrine cells: implications for lung development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L185–L193.
24. Van Lommel A. Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): chemoreceptors and regulators of lung development. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:171–176.
25. Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuroendocrine tumors of the lung. A review of relevante pathological and molecular data. *Virchows Arch* 2007;451(Supl 1):S51-S59.
26. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M, on behalf of the ESMO guidelines working group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Supl 7):vii120–vii123.
27. Pearse AGE, Takor T. Embriology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc* 1979;38:2288-2294.
28. Pearse AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormoneproducing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-310.
29. Adams MS, Bronner-Fraser M. Review: the role of neural crest cells in the endocrine system. *Endocr Pathol* 2009;20:92-100.

30. Pictet RL, Rall LB, Phelps P, Rutter WJ. The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells. *Science* 1976;191:191-193.
31. Fontaine J, Le Douarin NM. Analysis of endoderm formation in the avian blastoderm by the use of quailchick chimaeras. The problem of the neurectodermal origin of the cells of the APUD series. *J Embryol Exp Morphol* 1977;41:209-222.
32. Shimizu M, Hirokawa M, LiVolsi VA, Mizukami Y, Harada T, Itoh T, Manabe T. Combined 'mixed medullary-follicular' and 'papillary' carcinoma of the thyroid with lymph node metastasis. *Endocr Pathol* 2000;11:353-358.
33. Gultekin SH, Rosai J, Demopoulos A, Graus YF, Posner JB, Dalmau J, Rosenblum MK. Hu immunolabeling as a marker of neural and neuroendocrine differentiation in normal and neoplastic human tissues: assessment using a recombinant anti-Hu Fab fragment. *Int J Surg Pathol* 2000;8:109-117.
34. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:426-432.
35. Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. *Presse Med* 1914;25:237-240.
36. Geipel P. Concerning our knowledge of benign bronchial tumors. *Frankf Z Pathol* 1931;42:516.
37. Williams ED, Azzopardi JG. Tumours of the lung and the carcinoid syndrome. *Thorax* 1960;15:30-36.
38. Engelbreth-Holm J. Benign bronchial adenomas. *Acta Chir Scand* 1944;90:383-409.
39. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:413-421.
40. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963;1:238-239.
41. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus

- and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
42. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934-944.
 43. Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin* 2014;24:257-266.
 44. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-1197.
 45. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Öberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society Expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26:1604-1620.
 46. Bensch KG, Corrin B, Pariente R. Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 1968;22:1163-1172.
 47. Gould VE. Neuroendocrinomas and neuroendocrine carcinomas: APUD cell system neoplasms and their aberrant secretory activities. *Pathol Annu* 1977;12:33-62.
 48. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Pathol Annu* 1983;18:287-330.
 49. Warren WH, Gould VE, Faber LP. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:819-825.

50. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY. Bronchopulmonary Kultchitzky cell carcinomas: a new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985;55:1303-1311.
51. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-553.
52. Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, Ross E, Biley MS, Wick MR. Clinical-pathological analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997;63:180-185.
53. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. WHO histological classification of tumours, histological typing of lung and pleural tumours, 3rd edition. Springer-Verlag, 1999.
54. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press 2004.
55. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-1260.
56. Pelosi G, Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, Valeri B, Righi L, Papotti M. What clinicians are asking pathologists when dealing with lung neuroendocrine neoplasms? *Seminars in Diagnostic Pathology* 2015;32:469-479.
57. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013; 40:23-36.
58. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of

- nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707-712.
59. Warren WH, Welker M, Gattuso P. Well-Differentiated Neuroendocrine Carcinomas: The spectrum of histologic subtypes and various clinical behaviors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:199-205.
 60. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-762.
 61. Shibata T, Burger PC, Kleihues P. Ki-67 immunoperoxidase stain as marker for the histological grading of nervous system tumours. *Acta Neurochir Suppl* 1988;43:103-106.
 62. Allegranza A, Girlando S, Arrigoni GL. Proliferating cell nuclear antigen expression in central nervous system neoplasms. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;419:417-423.
 63. Bubendorf L, Sauter G, Moch H. Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Pathol* 1996;178:437-441.
 64. Gunia S, Albrecht K, Koch S. Ki67 staining index and neuroendocrine differentiation aggravate adverse prognostic parameters in prostate cancer and are characterized by negligible interobserver variability. *World J Urol* 2008;26:243-250.
 65. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I. Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. *Acta Neuropathol* 1994;87:47-54.
 66. Karamitopoulou E, Perentes E, Melachrinou M. Proliferating cell nuclear antigen immunoreactivity in human central nervous system neoplasms. *Acta Neuropathol* 1993;85:316-322.
 67. Luukkaa H, Klemi P, Leivo I. Prognostic significance of Ki-67 and p53 as tumor markers in salivary gland malignancies in

- Finland: an evaluation of 212 cases. *Acta Oncol* 2006;45:669-675.
68. Molino A, Micciolo R, Turazza M. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer* 1997;74:433-437.
69. Preusser M, Heinzl H, Gelpi E. Ki67 index in intracranial ependymoma: a promising histopathological candidate biomarker. *Histopathology* 2008;53:39-47.
70. Sasaki K, Murakami T, Kawasaki M, Takahashi M. The cell cycle associated change of the Ki-67 reactive nuclear antigen expression. *J Cell Physiol* 1987;133:579-584.
71. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective quantification of the ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1761-1770.
72. Rindi G, Klersy C, Inzani F. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:1-16.
73. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, Capella C, Caplin M, Couvelard A, Doglioni C. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:764-777.
74. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, Panzuto F, Pederzoli P, delle Fave G, Falconi M. Pancreaticendocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23:824-833.
75. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors. Unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 2014;9:273-284.

76. Tsuta K, Liu DC, Kalhor N, Wistuba II, Moran CA. Using the mitosis-specific marker anti-phosphohistone H3 to assess mitosis in pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2011;136:252-259.
77. Warth A, Fink L, Fisseler-Eckhoff A. Pulmonary Pathology Working Group of the German Society of Pathology. Interobserver agreement of proliferation index (Ki-67) outperforms mitotic count in pulmonary carcinoids. *Virchows Arch* 2013;462:507-513.
78. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung. An update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1628-1638.
79. Morandi U, Casali C, Rossi G. Bronchial typical carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:191-198.
80. Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A. The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasm. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2004;165-172.
81. Hammar SP. Approach to the diagnosis of neuroendocrine lung neoplasms: variabilities and pitfalls. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:183-190.
82. Lim E, Goldstraw P, Nicholson AG, Travis WD, Jett JR, Ferolla P, Bomanji J, Rusch VW, Asamura H, Skogseid B, Baudin E, Caplin M, Kwekkeboom D, Brambilla E, Crowley J. Proceedings of the IASLC international workshop on advances in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Thorac Oncol* 2008;3:1194-1201.
83. Gupta R, Dastane A, McKenna RJ, Marchevsky AM. What can we learn from the errors in the frozen section diagnosis of pulmonary carcinoid tumors? An evidence-based approach. *Hum Pathology* 2009;40:1-9.
84. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens. A major pitfall in the

- management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-187.
85. Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, Brambilla C, Brambilla E. Clear cell tumor of the lung: an immunohistochemical and ultrastructural study supporting a pericytic differentiation. *Mod Pathol* 1997;10:1001-1008.
86. Weiler R, Feichtinger H, Schmid KW, Fisher-Colbrie R, Grimelius L, Cedermark B, Papotti M. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987;412:103-109.
87. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1255-1265.
88. Min K-W. Two different types of carcinoid tumors of the lung: immunohistochemical and ultrastructural investigation and their histogenic consideration. *Ultrastruct Pathol* 2013;37:23-35.
89. Chan JK, Ip YT, Cheuk W. The utility of immunohistochemistry for providing genetic information on tumors. *Int J Surg Pathol* 2013;21:553-572.
90. Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol* 2004;35:825-831.
91. LaRosa S, Chiaravalli AM, Placidi C. TTF 1 expression in normal lung neuroendocrine cells and related tumors: immunohistochemical study comparing two different monoclonal antibodies. *Virchows Arch* 2010;457:497-507.
92. Sica G, Wagner PL, Altorki N. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in primary pulmonary neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1889-1895.
93. Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD, Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with

- numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol* 1993;123:513-522.
94. Scholzen T, Endl E, Wohlenberg C. The Ki-67 protein interacts with members of the heterochromatin protein 1 (HP1) family: a potential role in the regulation of higher-order chromatin structure. *J Pathol* 2002;196:135-144.
 95. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
 96. Gerdes J, Li L, Schlueter C. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol* 1991;138:867-873.
 97. Pelosi G, Hiroshima K, Mino-Kenudson M. Controversial issues and new discoveries in lung neuroendocrine tumors. *Diagn Histopathol* 2014;20:392-397.
 98. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2012;25:1258-1264.
 99. Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol* 2005;123:874-878.
 100. Lin O, Olgac S, Green I, Zakowski MF, Klimstra DS. Immunohistochemical staining of cytology smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2003;120:209-216.
 101. Zahel T, Krysa S, Herpel E, Stenzinger A. Phenotyping of pulmonary carcinoids and a Ki-67-based grading approach. *Virchows Arch* 2012;460:299-308.

102. Costes V, Marty-Ané C, Picot MC. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoid tumors: a clinicopathologic and Ki-67-labeling study. *Hum Pathol* 1995;26:740-745.
103. Grimaldi F, Muser D, Beltrami CA. Partitioning of bronchopulmonary carcinoids in two different prognostic categories by ki-67 score. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011;2:20.
104. Igarashi T, Jiang SX, Kameya T. Divergent cyclin B1 expression and Rb/p16/cyclin D1 pathway aberrations among pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2004;17:1259-1267.
105. Rugge M, Fassan M, Clemente R. Bronchopulmonary carcinoid: phenotype and long-term outcome in a single-institution series of Italian patients. *Clin Cancer Res* 2008;14:149-154.
106. Skov BG, Holm B, Erreboe A, Skov T, Mellempgaard A. ERCC1 and Ki67 in small cell lung carcinoma and other neuroendocrine tumors of the lung: distribution and impact on survival. *J Thorac Oncol* 2010;5:453-459.
107. Laitinen KL, Soini Y, Mattila J, Pääkkö P. Atypical bronchopulmonary carcinoids show a tendency toward increased apoptotic and proliferative activity. *Cancer* 2000;88:1590-1598.
108. Liu SZ, Staats PN, Goicochea L, Alexiev BA, Shah N, Dixon R, Burke AP. Automated quantification of Ki-67 proliferative index of excised neuroendocrine tumors of the lung. *Diagn Pathol* 2014;19:174-183.
109. Arbiser ZK, Arbiser JL, Cohen C, Gal AA. Neuroendocrine lung tumors: grade correlates with proliferation but not angiogenesis. *Mod Pathol* 2001;14:1195-1199.
110. Watanabe R, Ito I, Kenmotsu H, Endo M, Yamamoto N, Ohde Y, Kondo H, Nakajima T, Kameya T. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: is it possible to diagnose from biopsy specimens? *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:294-304.

111. Helpap B, Köllermann J. Immunohistochemical analysis of the proliferative activity of neuroendocrine tumors from various organs. Are there indications for a neuroendocrine tumor-carcinoma sequence? *Virchows Arch* 2001;438:86-91.
112. Swarts DR, Claessen SM, Jonkers YM. Deletions of 11q22.3-q25 are associated with atypical lung carcinoids and poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2011;179:1129-1137.
113. Toffalorio F, Belloni E, Barberis M. Gene expression profiling reveals GC and CEACAM1 as new tools in the diagnosis of lung carcinoids. *Br J Cancer* 2014;110:1244-1249.
114. Swarts DR, Henfling ME, VanNeste L. CD44 and OTP are strong prognostic markers for pulmonary carcinoids. *Clin Cancer Res* 2013;19:2197-2207.
115. Jones MH, Virtanen C, Honjoh D. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinoma identified by gene expression profiles. *Lancet* 2004;363:775-781.
116. Pelosi G, Pasini F, Frassetto F. Independent value of fascin immunoreactivity for predicting lymph node metastases in typical and atypical pulmonary carcinoids. *Lung Cancer* 2003;42:203-213.
117. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM). A genomics based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013;5:209ra153.
118. Sugio K, Osaki T, Oyama T, Takenoyama M, Hanagiri T, Morita M, Yamazaki K, Nagashima A. Genetic alteration in carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:149-154.
119. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Haga Y, Toyozaki T, Iizasa T, Nakayama T, Fujisawa T, Ohwada H. Genetic alterations in early-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2004;100:1190-1198.

120. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Mizobuchi T, Otsuji M, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Saitoh Y, Fujisawa T. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma demonstrates high proliferative activity. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1891-1895.
121. Cives M, Soares HP, Strosberg J. Will clinical heterogeneity of neuroendocrine tumors impact their management in the future? Lessons from recent trials. *Curr Opin Oncol* 2016;28:359-366 .
122. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nature communications* 2014;5:3518-3535.
123. Ali G, Boldrini N, Capodanno A, Pelliccioni S, Servalio A. Expression of p-AKT and p-mTOR in a large series of broncopulmonar neuroendocrine tumors. *Exp Ther Med* 2011;2:787-792.
124. Granberg D, Wilander E, Oberg K, Skogseid B. Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3425-3430.
125. Asamura H, Kameya T, Tmatsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang S, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006;24:70-76.
126. Song J, Li M, Tretiakova M, Salgia R, Cagle PT, Husain AN. Expression patterns of PAX5, c-Met, and paxillin in neuroendocrine tumors of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1702-1705.
127. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer* 2005;103:509-515.
128. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):VII65–VII71.

129. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax* 2007;62:248-252.
130. Ferolla P, Daddi N, Urbani M, Semeraro A, Ribacchi R, Giovenali P, Ascani S, De Angelis V, Crino L, Puma F, Daddi G, Regional Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors, Umbria Region Cancer Network, Italy. Tumorlets, Multicentric Carcinoids, Lymph-Nodal Metastases, and Long-Term Behavior in Bronchial Carcinoids. *J Thorac Oncol* 2009;4: 38-387.
131. Liu SM, Wu HH, Wu CJ, Kuo CL, Mo LR. Adrenocorticotropin producing pulmonary tumorlets with lymph node metastasis. *Pathol Int* 2003;53:883-886.
132. Ozbey N, Bozbora A, Kalayci G. Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin secretion by multiple peripheral pulmonary carcinoids and tumorlets of carcinoid type. *J Endocrinol Invest* 2000;23:536-541.
133. Finkelstein SD, Hasegawa T, Colby T, Yousem SA. 11q13 allelic imbalance discriminates pulmonary carcinoids from tumorlets. A microdissection-based genotyping approach useful in clinical practice. *Am J Pathol* 1999;155:633-640.
134. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, Montanari G, Carbonelli C, Vincenzi G, Bogina G, Franco R, Tiseo M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia síndrome. *Eur Respir J* 2016;47:1829-1841.
135. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1285-1288.
136. Gosney JR, Austin JHM, Jett J. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP eds. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, IARC Press, 2015; pp.78-79.

137. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognized spectrum of disease. *Thorax* 2007;62:248-252.
138. Benson RE, Rosado-de-Christenson ML, Martínez-Jiménez S. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. *Radiographics* 2013;33:1631-1649.
139. Marchevsky AM, Wirtschafter E, Walts AE. The spectrum of changes in adults with multifocal pulmonary neuroendocrine proliferations: what is the minimum set of pathologic criteria to diagnose DIPNECH? *Hum Pathol* 2015;46:176-181.
140. Rossi G, Cavazza A, Graziano P. mTOR/p70S6K in diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:341.
141. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
142. Gridelli C, Rossi A, Airoma G, Bianco R, Costanzo R, Daniele B, DeChiara G, Grimaldi G, Irtelli L, Maione P, Morabito A, Piantedosi FV, Riccardi F. Treatment of pulmonary neuroendocrine tumours: State of the art and future developments. *Cancer Treat Rev* 2013;39:466-472.
143. García-Yuste M, Matilla JM. The significance of histology: Typical and atypical bronchial carcinoids. *Thorac Surg Clin* 2014;24:293-297.
144. Chen LC, Travis WD, Krug LM. Pulmonary neuroendocrine tumors: what (little) do we know? *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:623-630.
145. Phan AT, Öberg K, Choi J. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010;39:784-798.
146. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and

- prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
147. Carter D, Vazquez M, Flieder DB. Comparison of pathologic findings of baseline and annual repeat cancers diagnosed on CT screening. *Lung Cancer* 2007;56:193-199.
 148. Pelosi G, Sonzogni A, Veronesi G. Pathologic and molecular features of screening low-dose computed tomography (LDCT)-detected lung cancer: a baseline and two-year repeat study. *Lung Cancer* 2008;62:202-214.
 149. Filosso PL, Guerrero F, Evangelista A, Welterc S, Thomasoay P, Casado PM, Rendina EA, Venuta F, Ampollini L, Brunelli A, Stella F, Nosotti M, Raveglia F, Larocca V, Renam O, Margaritora S, Ardisson F, Travis WD, Sarkaria I, Sagan D. Prognostic model of survival for typical bronchial carcinoid tumours: analysis of 1109 patients on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours Working Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:441-447.
 150. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine carcinoid tumors. *Cancer* 2009;115:4434-4441.
 151. Rickman OB, Vohra PK, Sanyal B, Vrana JA, Aubry MC, Wigle DA, Thomas CF. Analysis of ErbB Receptors in Pulmonary Carcinoid Tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:3315-3324.
 152. Bhatt JM, Young JN, Cooke DT. Comparison of patient survival after resection for pulmonary carcinoid tumors compared to other neuroendocrine tumors: A United States Population Study. *Open Journal of Thoracic Surgery* 2012;2:99-103.
 153. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Rodríguez Paniagua JM, Ramos G, Cañizares MA, Muguruza I. Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the spanish

- multi-centric study of neuroendocrine tumours of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:192-197.
154. Warren HW, Gould VE. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary tract. A reappraisal of their classification. *Surg Clin N Am* 2002;82:525-540.
 155. Filosso PL, Rena O, Guerrero F, Moreno Casado P, Sagan D, Raveglia F. Clinical management of atypical carcinoid and large-cell neuroendocrine carcinoma: a multicentre study on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) neuroendocrine tumours of the lung working group. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:55-64.
 156. Perez EA, Koniaris LG, Snell SE. 7201 carcinoids: increasing incidence overall and disproportionate mortality in the elderly. *World J Surg* 2007;31:1022-1030.
 157. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002;37:127-135.
 158. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol* 2006;7:132-140.
 159. Hassan MM, Phan A, Li D. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: a U.S.-based case-control study. *Int J Cancer* 2008;123:867-873.
 160. Filosso PL, Rena O, Donati G. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:303-309.
 161. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, Marulli G, Nicotra S, Bulf R, Schiavon M, Sartori F. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:186-191.
 162. Rizzardi G, Marulli G, Calabrese F. Bronchial carcinoid tumors in children: surgical treatment and outcome in a single institution. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:228-231.

163. Yu DC, Grabowski MJ, Kozakewich HP. Primary lung tumors in children and adolescents: a 90-year experience. *J Pediatr Surg* 2010;45:1090-1095.
164. Iyoda A, Hiroshima K, Baba M, Saitoh Y, Ohwada H, Fujisawa T. Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1049-1054.
165. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F, Martell M. Bronchial Carcinoid Tumors: Nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1781-1785.
166. Fink G, Krelbaum T, Yellin A. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119:1647-1651.
167. Daddi N, Schiavon M, Filosso PL, Cardillo G, Ambrogi MC, Palma A, Luzzi L, Bandiera A, Casali C, Ruffato A, Angelis V, Andriolo LG, Guerrera F, Carleo F, Davini F, Urbani M, Mattioli S, Morandi U, Zannini P, Gotti G, Loizzi M, Puma F, Mussi A, Ricci A, Oliaro A, Rea F, and on behalf of the Multi-Institutional Italian Pathology Group. Prognostic factors in a multicentre study of 247 atypical pulmonary carcinoids. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:677-686.
168. El Jamal M, Nicholson AG, Goldstraw P. The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:301-306.
169. Skov BG, Krasnik M, Lantuejoul S, Skov T, Brambilla E. Reclassification of neuroendocrine tumors improves the separation of carcinoids and the prediction of survival. *J Thorac Oncol* 2008;3:1410-1415.

170. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:8-16.
171. Carr LL, Chung JH, Achcar RD. The clinical course of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Chest* 2015;147:415-422.
172. Detterbeck FC. Clinical presentation and evaluation of neuroendocrine tumors of the lung. *Thorac Surg Clin* 2014;24:267-276.
173. Govindan R, Page N, Morgensztern D. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539-4544.
174. Schrevels L, Vansteenkiste J, Deneffe G. Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: a long-term single institution experience. *Lung Cancer* 2004;43:39-45.
175. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010;89:998-1005.
176. Escalon J, Detterbeck F. Carcinoid Tumors. In: Shields T, LoCicero JJ, Reed C, Feins R (eds). *General thoracic surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1539-1554.
177. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon J, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic and imaging findings. *RadioGraphics* 2006;26:41-58.
178. Ferolla P, Faggiano A, Mansueto G. The biological characterization of neuroendocrine tumors: the role of neuroendocrine markers. *J Endocrinol Invest* 2008;31:277-286.
179. Kurul IC, Topcu S, Tastede I. Surgery in bronchial carcinoids: experience with 83 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:883-887.

180. Ferone D, Albertelli M. Ectopic Cushing and other paraneoplastic syndromes in thoracic neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin* 2014;24:277-283.
181. Plöckinger U, Wiedenmann B, de Herder W. ENETS Consensus guidelines for the standard of care in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90:159-161.
182. Hashemzadeh S, Asvadi Kermani A, Ali-Asgharzadeh A. Ectopic Cushing's syndrome secondary to pulmonary carcinoid tumor. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1797-1799.
183. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:371-377.
184. Gola M, Doga M, Bonadonna S. Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary* 2006;9:221-229.
185. Gustafsson BI, Tommeras K, Nordrum I. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 2005;111:1517-1522.
186. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12(suppl 2):S69-S72.
187. Bernini GP, Moretti A, Ferdeghini M. A new human chromogranin A immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2001;84:636-642.
188. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G, Borson-Chazot F. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2004;60:644-652.
189. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A. Chromogranin A, neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen, and

- hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86:858-865.
190. Van Boxem TJ, Golding RP, Venmans BJ. High-resolution CT in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumors treated with bronchoscopic therapy. *Chest* 2000;117:125-128.
191. Steinfert DP, Finlay M, Irving LB. Diagnosis of peripheral pulmonary carcinoid tumor using endobronchial ultrasound. *Ann Thorac Med* 2008;3:146-148.
192. Sarraf KM, Belcher E, Price S, Lim E. Clinical application of direct bronchial ultrasound to visualize and determine endobronchial tumor margins for surgical resection. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1339-1341.
193. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, all other Mallorca Consensus Conference participants. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167-183.
194. Jeung MY, Gasser B, Gangi A, Charneau D, Ducroq X, Kessler R, Quoix E, Roy C. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *RadioGraphics* 2002;22:351-365.
195. Shin MS, Berland LL, Myers JL, Clary G, Zorn GL. CT demonstration of an ossifying bronchial carcinoid simulating broncholithiasis. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153:51-52.
196. Chassagnon G, Favelle O, Marchand-Adam S. DIPNECH: when to suggest this diagnosis on CT. *Clin Radiol* 2015;70:317-325.
197. Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, Lakhani V, Baum RP, Berlin J, Smith GT, Graham M, Sandler MP, Delbeke D, Walker RC. Safety and efficacy of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2016;57:708-714.

198. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder W, Plöckinger U, the Mallorca Consensus Conference participants. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-226.
199. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupé Rin A, Lumbroso J, Dromain C, Duvillard P, Elias D, De Baere T, Guigay J, Ducreux M, Schlumberger M, Baudin E. Performance of 18 fluorodeoxyglucose-positronemission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high ki67 (>10%) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:665-671.
200. Schillaci O. Somatostatin receptor imaging in patients with neuroendocrine tumors: not only SPECT? *J Nucl Med* 2007;48:498-500.
201. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:207-216.
202. Lococo F, Treglia G, Cesario A, Paci M, Filice A, Versari A, Filosso PL. Functional imaging evaluation in the detection, diagnosis, and histologic differentiation of pulmonary neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin* 2014;24:285-292.
203. Granberg D, Sundin A, Janson ET. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol* 2003;59:793-799.
204. Bushnell D, O'Dorisio T, Menda Y. Evaluating the clinical effectiveness of 90Y-SMT 487 in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003;44:1556-1560.
205. Yellin A, Zwas ST, Rozenman J, Simansky DA, Goshen E. Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J*. 2005;7:712-716.

206. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-518.
207. Lardinois D, Weder W, Hany TF. Staging of non-small lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-2507.
208. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-924.
209. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001;2:659-666.
210. Sánchez de Cos J. Diagnóstico y tratamiento de los tumores pulmonares neuroendocrinos. *Arch Bronconeumol* 2014;50:392-396.
211. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369-1373.
212. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, Bomanji JB. A Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2009;50:1927-1932.
213. Kruger K, Buck AK, Blumstein NM. Use of integrated FDG-PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumors. *J Intern Med* 2006;260:545-550.
214. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P. PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview. *Eur J Radiol* 2012;81:988-1001.

215. Chong S, Lee KS, Kim BT. Integrated PET/CT of pulmonary neuroendocrine tumors: diagnostic and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1223-1231.
216. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:255-260.
217. Jindal T, Kumar A, Venkitaraman B. Evaluation of the role of 18 F-FDG-PET/CT and 68Ga-DOTATOC PET/CT in differentiating typical and atypical pulmonary carcinoids. *Cancer Imaging* 2011;11:70-75.
218. Stefani A, Franceschetto A, Nesci J, Aramini B, Prolic C, Kaleci S, Casolo A, Massi L, Cassali C, Morandi U. Integrated FDG-PET/CT imaging is useful in the approach to carcinoid tumors of the lung. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:223.
219. Moore W, Freiberg E, Bishawi M. FDG-PET imaging in patients with pulmonary carcinoid tumor. *Clin Nucl Med* 2013;38:501-505.
220. Kumar R, Sharma P, Garg P. Role of 68Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur Radiol* 2011;21:2408-2416.
221. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V. Comparison of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1115-1122.
222. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1770-1780.
223. Treglia G, Giovanella L, Lococo F. Evolving role of PET/CT with different tracers in the evaluation of pulmonary neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:853-855.

224. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, Jett J, Kennedy C, Rami-Porta R, Rusch VW, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project. Proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213-1223.
225. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer; International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:281-286.
226. Naalsund A, Rostad H, Ström EH, Lund MB, Strand TE. Carcinoid lung tumors incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39: 565-569.
227. García-Yuste M, Matilla JM, Alvarez Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, Ramos G, the Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung (EMETNE-SEPAR). Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 2000;70:258-263.
228. Cooper WA, Thourani VH, Gal AA. The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest* 2001;119:14-18.
229. Daddi N, Ferolla P, Urbani M, Semeraro A, Avenia N, Ribacch R, Puma F, Daddi G. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J of Cardiothorac Surg* 2004;26:813-817.
230. Cañizares MA, Matilla JM, Cueto A, Algar J, Muguruza I, Moreno-Mata N, Moreno-Balsalobre R, Guijarro R, Arrabal R, Garcia-Fontan E, Gonzalez-Piñeiro A, Garcia-Yuste M, EMETNE-SEPAR members. Atypical carcinoid tumours of the lung: prognostic factors and patterns of recurrence. *Thorax* 2014;69:648-653.
231. García-Yuste M, Matilla JM, González-Aragoneses F. Neuroendocrine tumors of the lung. *Curr Opin Oncol* 2008;20:148-154.

232. Price-Thomas C. Conservative resection of the bronchial tree. *J R Coll Edin.* 1957;1:169-186.
233. Paulson DL, Shaw RR. Bronchial anastomosis and bronchoplastic procedures in the interest of preservation of lung tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1955;29:238-259.
234. Massard G, Kessler R, Gasser B, Ducrocq X, Elia S, Gouzou S. Local control of disease and survival following bronchoplastic lobectomy for non small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:276-282.
235. Van Schil P, de la Riviere AB, Knaepen P, van Swieten HA, Reher S, Goossens DJ. Long-term survival after bronchial sleeve resection: univariate and multivariate analyses. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1087-1091.
236. Terzi A, Lonardoni A, Feil B, Spilimbergo I, Falezza G, Calabró F. Bronchoplastic procedures for central carcinoid tumors: clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1196-1199.
237. Lucchi M, Melfi F, Ribechini A, Dini P, Duranti L, Fontanini G, Mussi A. Sleeve and wedge parenchyma-sparing bronchial resections in low-grade neoplasms of the bronchial airway. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:373-377.
238. Anile M, Diso D, Rendina EA, Venuta F. Bronchoplastic procedures for carcinoid tumors. *Thorac Surg Clin* 2014;24:299-303.
239. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T. Nd-YAG laser resection of lung cancer invading the airway as a bridge to surgery and palliative treatment. *Ann Thorac Surg* 2002;74:995-998.
240. Ferguson MK, Landrenau R, Hazelrigg SR. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothoracic* 2000;18:156-161.
241. Yendamuri S, Gold D, Jayaprakash V, Dexter E, Nwogu C, Demmy T. Is sublobar resection sufficient for carcinoid tumors? *Ann Thorac Surg* 2011;92:1774-1779.

242. Fox M, Van Berkel V, Bousamra M, Sloan S, Martin RC. Surgical management of pulmonary carcinoid tumors: sublobar resection versus lobectomy. *Am J Surg* 2013; 205:200-208.
243. Raz DJ, Nelson RA, Grannis FW, Kim JY. Natural history of typical pulmonary carcinoid tumors: a comparison of non surgical and surgical treatment. *Chest* 2015;147:1111-1117.
244. Machuca TN, Guerreiro Cardoso PF, Camargo SM, Signori L, Feijó Andrade C, Schneider Moreira AL, Silva Moreira J, Felicetti JC, Camargo JJ. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: A single-center experience. *Lung Cancer* 2010;70:158-162.
245. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, MD, Bora G, Lyberis P, Asioli S, Delsedime L, Sandri A, Guerrera F. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol* 2013;8:1282-1288.
246. Aydin E, Yazici U, Gulgosteren M, Agackiran Y, Kaya S, Gulhan E, Tastepe I, Karaoglanoglu N. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgically treated pulmonary carcinoid: our institutional experience with 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:549-554.
247. Davinni F, Gonfiotti A, Comin C, Caldarella A, Mannini F, Janni A. Typical and atypical carcinoid tumors: 20 years with 89 patients. *J Cardiovasc Surg* 2009;50:807-811.
248. Wurtz A, Benhamed L, Conti M, Bouchindhomme B, Porte H. Results of systematic nodal dissection in typical and atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Oncol.* 2009;4:388-394.
249. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Rami Porta R, Waller D, Passlick B, Zielinsky M, Junker K, Rendina EA, Ris HB, Hasse J, Detterbeck F, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:787-792.
250. Lim E, Yap YK, De Stavola BL, Nicholson AG, Path MRC, Goldstraw P. The impact of stage and cell type on the prognosis

- of pulmonary neuroendocrine tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:969-972.
251. Bertoletti L, Elleuch R, Kaczmarek D. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006;130:1405-1411.
 252. Luckraz H, Amer K, Thomas L, Gibbs A, Butchart EG. Long-term outcome of bronchoscopically resected endobronchial typical carcinoid tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:113-115.
 253. Brokx HA, Risse EK, Paul MA. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:973-978.
 254. Scarlata S, Incalzi RA, Galluccio G. Therapeutic role of endoscopic resection in typical, noninvasive, carcinoid tumors. *Chest* 2016;149:284-285.
 255. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C. Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheobronchial tumors: personal experience. *J Bronchology* 2002;9:90-95.
 256. Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids. Outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001;119:1143-1150.
 257. García-Yuste M, Molins L, Matilla JM, González-Aragoneses F, López-Pujol J, Ramos G, De la Torre M y miembros del Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Neuroendocrinos del Pulmón de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (EMETNE-SEPAR). Tendencias en los factores pronósticos de los tumores pulmonares neuroendocrinos. *Arch Bronconeumol* 2007;43:549-556.
 258. Wirth LJ, Carter MR, Janne PA, Johnson BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004;44:213-220.

259. Granberg D, Eriksson B, Wilander E. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001;12:1383-1391.
260. Sun W, Lipsitz S, Catalano P. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.
261. De Dosso S, Bajetta E, Procopio G. Pulmonary carcinoid tumours: indolent but not benign. *Oncology* 2007;73:162-168.
262. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-2991.
263. Yao JC, Fazio N, Singh S. Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2015;387:968-977.
264. Van Essen M, Krenning EP, Bakker WH. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1219-1227.
265. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37.
266. Pavel M, Baudin E, Couvelard A. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-176.
267. Gupta S, Johnson MM, Murthy R. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005;104:1590-1602.

268. Maurizi G, Ibrahim M, Andreetti C. Long-term results after resection of bronchial carcinoid tumour: evaluation of survival and prognostic factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:239-244.
269. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1156-1162.
270. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15:4-9.
271. Steuer CE, Behera M, Kim S, Chen Z, Saba NF, Pillai RN, Owonikoko TK, Khuri FR, Ramalingam SS. Atypical carcinoid tumor of the lung a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *J Thorac Oncol* 2015;10:479-485.
272. Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, Conforti S. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1838-1842.
273. Filosso PL, Ruffini E, Di Gangi S, Guerrera F, Bora G, Ciccone G, Galassi C, Solidoro P, Lyberis P, Oliaro A, Sandri A. Prognostic factors in neuroendocrine tumours of the lung: A single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:521-526.
274. Okereke IC, Taber AM, Griffith RC, Ng TT. Outcomes after surgical resection of pulmonary carcinoid tumors. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2016;11:35-40.
275. Cao C, Yan TD, Kennedy C, Hendel N, Bannon PG, McCaughan BC. Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term. Outcomes after resection. *Ann Thorac Surg* 2011;91:339-343.
276. Pelosi G, Zamboni G, Doglioni C. Immunodetection of proliferating cell nuclear antigen assesses the growth fraction

- and predicts malignancy in endocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1215-1225.
277. Chaudhry A, Oberg K, Wilander E. A study of biological behavior based on the expression of a proliferating antigen in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Tumour Biol* 1992;13:27-35.
278. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
279. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, all other consensus conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
280. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO Classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010.
281. Miller HC, Drymouisis P, Flora R, Goldin R, Spalding D, Frilling A. Role of Ki-67 Proliferation Index in the assessment of patients with neuroendocrine neoplasias regarding the stage of disease. *World J Surg* 2014;38:1353-1361.
282. Guiu S, Michiels S, André F. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012;23:2997-3006.
283. Tisell LE, Oden A, Muth A. The Ki-67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89:2093-2097.
284. Leuvenink EM, Brennan BA, Crook ML. Prognostic value of mitotic counts and Ki-67 immunoreactivity in adult type granulosa cell tumour of the ovary. *Journal of Clinical Pathology* 2008;61:914-919.

285. Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;97:2487-2497.
286. Das-Neves-Pereira JC, Bagan P, Milanez-de-Campos JR. Individual risk prediction of nodal and distant metastasis for patients with typical bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:473-477.
287. Joseph MG, Shibani A, Panjwani N, Arab A, Shepherd J, Stitt LW, Inculet R. Usefulness of Ki-67, mitoses, and tumor size for predicting metastasis in carcinoid tumors of the lung: A study of 48 cases at a tertiary care centre in Canada. *Lung Cancer International* vol. 2015, Article ID 545601, 7 pages, 2015.
288. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34:300-313.
289. Faggiano A, Mansueto G, Ferolla P, Milone F, del Basso de Caro ML, Lombardi G, Colao A, De Rosa G. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2008;31:216-223.
290. Kobayashi Y, Tokuchi Y, Hashimoto T, Hayashi M, Nishimura H, Ishikawa Y, Nakagawa K, Sato Y, Takahashi A, Tsuchiya E. Molecular markers for reinforcement of histological subclassification of neuroendocrine lung tumors. *Cancer Sci* 2004;95:334-341.
291. Melosky B. Low grade neuroendocrine tumors of the lung. *Front Oncol* 2017;7:119.
292. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Cañizares MA, Molins L, Guijarro R; Members of the Spanish-Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the lung for the Spanish Society of

- Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Surgical treatment of low and intermediate grade lung net. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 15):S1435-S1441.
293. Ramirez RA, Beyer DT, Diebold AE, Voros BA, Chester MM, Wang YZ, Boudreaux JP, Woltering EA, Uhlhorn AP, Ryan P, Campeau RJ, Anthony LB. Prognostic factors in typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ochsner J* 2017;17:335-340.
294. Kornerup LS, Dam G, Gronbaek H. Survival and predictors of death for patients with bronchopulmonary carcinoid at a danish tertiary NET centre. *In vivo* 2017;31:397-402.
295. Cattoni M, Vallières E, Brown LM, Sarkeshik A, Margaritora S, Siciliani A, Filosso PL, Guerrera F, Imperatori A, Rotolo N, Farjah F, Wandell G, Costas K, Mann C, Hubka M, Kaplan S, Farivar AS, Aye RW, Louie BE. Improvement in TNM staging of pulmonary neuroendocrine tumors requires histology and regrouping of tumor size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;1:405-413.
296. Volante M, Gatti G, Papotti M. Classification of lung neuroendocrine tumors: lights and shadows. *Endocrine* 2015;50:315-319.
297. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albini A, Bresaola E, Marchio C, Massa F, Righi L, Gatti G, Papanikolaou N, Vijayvergia N, Calabrese F, Papotti M. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(5):513-529.
298. Marchio C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso PL, Pelosi G, Cassoni P, Volante M, Papotti M. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Arch* 2017;471:713-720.
299. Swarts DR, van Suylen RJ, den Bakker MA. Interobserver variability for the WHO classification of pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1429-1436.

300. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A. ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens whwn strict counting guidelines are applied. *Virchows Arch* 2017;470:153-164.



